

На правах рукописи

Матюшева Наталья Борисовна

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.08 – педиатрия
14.01.02 – эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

Ворожцова Ирина Николаевна

доктор медицинских наук,
доцент

Саприна Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры
педиатрии и неонатологии Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Миняйлова Наталья Николаевна

доктор медицинских наук,
профессор, профессор кафедры
детских болезней Бюджетного учреждения
высшего образования Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры
«Сургутский государственный университет»

Гирш Яна Владимировна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Татьяна Сергеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ожирение в настоящее время относится к глобальным заболеваниям. Тревожным является рост распространенности ожирения среди детей и подростков [ВОЗ, 2011; Щербаков В.И., 2013]. Ожирение связано с различными метаболическими нарушениями. Комплекс взаимосвязанных гормонально-метаболических нарушений, приводящих к развитию ряда заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз) объединен исследователями в метаболический синдром (МС) [Morrison J.A., 2007; Аверьянов А.П., 2010]. Многие патогенетические механизмы формирования данного симптомокомплекса остаются малоизученными. В настоящее время нет единой классификации МС. Разработаны критерии для диагностики МС NCEP (2004) и IDF (2007), где основополагающим патогенетическим механизмом является абдоминальное ожирение [Reaven G.M., 1988; Сеницын П.А., 2009; Леонтьева И.В., 2010; Ровда Ю.И., 2010]. Одной из первых критерии МС в 1998 г. сформулировала рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по которой основным патогенетическим звеном развития метаболических нарушений является инсулинорезистентность (ИР) [Alberti K.G., 1998; IDF, 2005]. Компенсаторная гиперинсулинемия поддерживает некоторое время углеводный обмен в норме, но в дальнейшем способствует развитию метаболических и органических нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [Павлова М.П., 2013; Захарова И.Н., 2013]. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы в мышцах и увеличение продукции глюкозы печенью [Болотова Н.В., 2007; Захарова И.Н., 2014]. Все это способствует развитию гипергликемии и переходу в сахарный диабет тип 2. В первую очередь нарушается первая фаза секреции инсулина. У детей с ожирением отмечается снижение функции β -клеток еще до появления нарушения углеводного обмена. При развитии нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) диагностируется еще большее снижение секреции инсулина [Cali A.M.G. 2009]. У взрослых пациентов процесс перехода от «преддиабета» (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе) в среднем составляет 5-10 лет. У детей наблюдается более раннее начало СД тип 2 и агрессивное течение заболевания [Weiss R., 2005]. В исследованиях показано, что у пациентов молодого возраста с СД 2 функции β -клетки снижается примерно на 15% в год [Gugor N., 2005]. Доказанным эффектом в лечении ИР обладает препарат из группы бигуанидов – метформин, который повышает чувствительность тканей организма к инсулину. Метформин наиболее безопасный и эффективный препаратом в лечении нарушений углеводного обмена у детей с 10-летнего возраста [Захарова И.Н., 2014]. Метаболические нарушения у подростков с ожирением требуют дальнейшего изучения, для своевременной диагностики изменений и их коррекции.

Степень разработанности. В последние годы проведено несколько исследований, посвященных различным аспектам глюкозной интолерантности у детей и подростков, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Однако до сих пор нет однозначного понимания механизмов развития ранних нарушений углеводного обмена у этой категории пациентов, в связи с чем не разработаны подходы к своевременному выделению групп риска по развитию нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением, не обоснованы подходы медикаментозной терапии с позиции влияния на основные механизмы развития глюкозной интолерантности у детей и подростков с ожирением. В этой связи,

актуальным представляется установить ведущие механизмы развития нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением и оптимизировать алгоритм ведения и медикаментозного лечения данной когорты пациентов.

Цель исследования: установить клиничко-метаболические и гормональные особенности формирования ранних нарушений углеводного обмена для оптимизации диагностического и лечебного алгоритма у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости ранних нарушений углеводного обмена с использованием перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов и установить особенности клиничко-anamnestических, биохимических и гормональных данных, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением.
2. Выявить особенности секреции β -клетки и параметров чувствительности к инсулину, а также состояние β -клеточного аутоиммунитета у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с нарушением и без нарушений углеводного обмена, верифицированных по результатам внутривенного и перорального глюкозотолерантного тестов.
3. Определить клиничко-anamnestические, биохимические и гормональные предикторы ранних нарушений углеводного обмена, выявленных по результатам внутривенного глюкозотолерантного теста для расширения показаний к терапии метформином у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением.
4. Оценить эффективность 6-месячного курса терапии метформином с использованием внутривенного глюкозотолерантного теста и установить наиболее значимые механизмы его эффектов на изучаемые параметры кинетики глюкозы в тесте (динамика гликемии и H-индекс, k-индекс, интервал pN).
5. Оптимизировать алгоритм диагностики ранних нарушений углеводного обмена и мониторинга эффективности их медикаментозной терапии у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Научная новизна. Впервые показано, что в основе ранних нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением по данным внутривенного глюкозотолерантного теста лежит: снижение глюкозостимулированной секреции инсулина в первую фазу (на 3-ей и 5-ой минуте теста), снижение утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс) и увеличение степени тяжести метаболических нарушений (интервал pN).

Клиническими и биохимическими предикторами ранних нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением являются: отягощенность семейного анамнеза по ожирению и/или сахарному диабету типа 2, продолжительность грудного вскармливания менее 3-х месяцев, уровень гликемии натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, гиперурикемия $\geq 0,345$ ммоль/л, липоматоз поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования.

Впервые у подростков с конституционально-экзогенным ожирением представлена динамика показателей нарушений углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста после 6-месячного курса терапии метформином в дозе 850 мг в сутки в виде увеличения секреции инсулина, увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс), снижения гликемии, снижение степени тяжести метаболических нарушений (интервал pN)

Теоретическая и практическая значимость работы. Оптимизирован алгоритм диагностики ранних нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением, включающий клинические данные (отягощенность семейного анамнеза по ожирению, сахарному диабету типа 2, продолжительность грудного вскармливания менее 3-х месяцев), биохимические показатели (уровень мочевой кислоты, гликемии натощак) и данные ультразвукового обследования органов брюшной полости (липоматоз поджелудочной железы), что позволит расширить показания к проведению медикаментозной коррекции выявленных нарушений метформином, без проведения внутривенного глюкозотолерантного теста.

Доказана эффективность терапии метформином в дозе 850 мг в сутки у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушениями углеводного обмена по данным внутривенного глюкозотолерантного теста в виде снижения гликемии, увеличения уровня инсулина в первую фазу секреции, увеличения утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс), снижения степени тяжести метаболических нарушений (интервал pN).

Обоснована перспективность использования внутривенного глюкозотолерантного теста для мониторинга фармакологических и не фармакологических методов лечения нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением.

Методология и методы исследования. В связи с поставленными целями исследование проводилось в несколько этапов. Первый этап – проспективное когортное исследование с целью формирования клинических групп с проведением нагрузочных тестов и выделение групп с нарушением углеводного обмена. Второй этап – исследование механизмов нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением и поиск клинических, биохимических, гормональных маркеров, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена. Третий этап – в когорте подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена проведение медикаментозного лечения (метформин 850 мг/сут) в течение 6 месяцев с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в постановке цели, задач, организации и проведении исследования, проводил анализ первичной документации, статистическую обработку, научный анализ и обобщение полученных данных, формулировку выводов, практических рекомендаций, публикаций материалов и презентации полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранние нарушения углеводного обмена, выявляемые по результатам проведения перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов регистрируются у 17-19% подростков с конституционально-экзогенным ожирением. Ведущие механизмы в развитии нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением - снижение утилизации глюкозы периферическими тканями (k-индекс), снижение уровня инсулина в первую фазу секреции по данным внутривенного глюкозотолерантного теста. Предиктором развития нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением является комплекс клинических и лабораторно-инструментальных параметров: отягощенный наследственный анамнез по ожирению и сахарному диабету 2 типа, период грудного вскармливания менее 3 месяцев, а

также - уровень гликемии натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, гиперурикемия $\geq 0,345$ ммоль/л, эхоскопические признаки липоматоза поджелудочной железы.

2. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушениями углеводного обмена терапия метформином в дозе 850 мг в сутки в течение 6 месяцев позволяет восстановить секрецию инсулина, увеличить утилизацию глюкозы периферическими тканями (к-индекс), снизить степень метаболических нарушений (интервал рN) по результатам внутривенного глюкозотолерантного теста.

Апробация диссертации. Основные результаты исследования доложены на III сибирском съезде эндокринологов с международным участием «Эндокринология Сибири» 18-20-февраля 2009 г. Красноярск, XVI российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 6-10 апреля 2009 г. Москва, VII Всероссийская научно-практическая конференция «Приоритетный национальный проект «Здоровье», задачи детской эндокринологии в его реализации» 1-2 июня 2009 г. Санкт-Петербург, IV межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современная эндокринология: междисциплинарный подход к диагностике и лечению» 2014 г Томск, 24 июня 2015 г. стендовый доклад на VI съезде кардиологов Сибирского федерального округа с международным участием г. Томск.

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе отделения эндокринологии ОГАУЗ «Детская больница №1», внедрены в учебный процесс на кафедре эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в разделе «Детская эндокринология», на кафедре пропедевтики детских болезней с курсами поликлинической педиатрии и инфекционных болезней детского возраста ФГБОУ СибГМУ Минздрава России в разделе «Поликлиническая педиатрия».

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 55 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), клинические группы и методы исследования (глава 2), клиническая характеристика пациентов с конституционально-экзогенным ожирением (глава 3), диагностика нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением и их коррекция (глава 4), обсуждение результатов (глава 5), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 271 источник, из которых 86 отечественных и 185 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор И.Н. Ворожцова) ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, на базе ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томск (главный врач канд. мед. наук Балановский А.П.). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом №766 от 29.02.2008г. Все пациенты находились на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении (зав. отделением врач высшей категории, канд. мед. наук Е.В. Горбатенко). В исследование было включено 83 подростка от 12 до 18 лет, из них с конституционально-экзогенным ожирением 58 человек, медиана возраста 14,0(14,0; 16,0) лет, с избыточной массой тела - 25 подростков, медиана возраста 16,0(15,0; 16,0) лет. Контрольную группу составили 30 практически

здоровых подростков, с нормальными показателями физического развития, медиана возраста 15,5(15,0 – 16,0) лет, преобладали девочки (n=24). По росту ($\chi^2=1,167$; p=0,5) и возрасту ($\chi^2=3,702$; p=0,1) группа пациентов с ожирением и избыточной массой тела статистически значимых отличий от группы контроля не имела.

Критерии включения в основную группу:

1. Подростки мужского и женского пола с экзогенно-конституциональным ожирением (SDS ИМТ \geq 2,0);
2. Возраст от 12 до 18 лет;
3. Манифестация ожирения после трех лет жизни и отсутствие симптомов моногенного ожирения (СД при синдроме Прадера-Вилли, синдроме Альстрема и др.);
4. Согласие подростка и его родителей на последовательное проведение перорального и внутривенного тестов толерантности к глюкозе и повторные консультации для осуществления мониторинга состояния подростка и эффективности проводимого лечения;
5. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из основной группы исследования:

1. Подростки с ожирением эндокринного генеза;
2. Подростки с диагностированным сахарным диабетом 1 и 2 типа;
3. Подростки, получающие заместительную гормональную терапию;
4. Отсутствие информированного согласия;
5. Отказ ребенка либо его родителей от обследования и дальнейшего лечения.

Критерии включения в группу сравнения (здоровые):

1. Подростки с SDS ИМТ от -1,0 до +1,0, возраст от 12 до 18 лет, мужского и женского пола.
2. Отсутствие эндокринной патологии.
3. Наличие информированного согласия.

Критерии исключения из группы сравнения (здоровые):

1. отказ подростка либо его родителей от обследования.

Исследование проводилось с целью установления механизмов ранних нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением с привлечением двух тестов толерантности к глюкозе, а также определения комплекса клинических, метаболических, гормональных признаков, ассоциированных с риском развития выявленных нарушений углеводного обмена у подростков, для разработки диагностического алгоритма и проведения своевременной коррекции выявленных изменений, с включением в терапевтический алгоритм препаратов метформина.

Типы исследований, проводившихся в рамках диссертационного проекта:

- 1) Основной клинический этап включал *проспективное продольное исследование* за период 2007 - 2011 гг., при котором репрезентативная выборка составила 160 человек 12-18 лет, обследованных в стационаре.

Критериям исключения соответствовало 47 подростков, в основном – за счет наличия признаков вторичного (эндокринного генеза) ожирения и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением, получающих терапию L-тироксина по разным показаниям.

- 2) *Одномоментное диагностическое исследование случай-контроль*: обследованы в стационаре 83 подростка 12-18 лет с избыточной массой тела (n=25) и ожирением (n=58). Группу контроля составили 30 человек с SDS ИМТ от -1,0 до +1,0 сопоставимые по возрасту и полу. Всем подросткам проведены нагрузочные тесты с

глюкозой по стандартным протоколам (ПГТТ, ВГТТ), а также весь комплекс биохимических и гормональных исследований, предусмотренных протоколом, а также исследование двух типов ауто-антител (антитела к глутаматдекарбоксилазе – GAD и к поверхностному антигену β -клетки – ICA).

3) **Проспективное сравнительное исследование:** всем подросткам с ожирением и нарушениями углеводного обмена проводилась консультация по диете и режиму физических нагрузок (базисная терапия), затем для оценки эффектов метформина на динамику показателей ВГТТ проведено исследование в 2 подгруппах: подгруппа 1 – подростки с нарушениями углеводного обмена, получающие терапию метформином в дозе 850 мг /сут в течение 6 месяцев, подгруппа 2 – базисная терапия без терапии метформином. Через 6 месяцев подросткам 1-ой и 2-ой подгрупп проведено ретестирование (ВГТТ). Дизайн исследование продемонстрирован на рисунке 1.

I этап – проспективное продольное исследование

Формирование групп исследования – подростки с различной степенью ожирения и избыточной массой тела, исключение вторичных вариантов ожирения

1. Объективное исследование
2. Общеклиническое обследование (ОАК, ОАМ, БАК, липидный спектр)
3. Гормональное исследование (лептин, инсулин, С-пептид натощак)



II этап – одномоментное диагностическое исследование «случай-контроль»

Проведение нагрузочных тестов и выделение групп исследования

1. ПГТТ
2. ВГТТ

Избыток веса (n=25),
возраст 16,0 (15,0 - 16,0) лет

Ожирение (n=58),
возраст 15,5(15,0 - 16,0) лет

Группа контроля (n=30),
возраст 15,5(15,0 - 16,0) лет

Нарушение углеводного обмена (n=16),
возраст 14,5(13,0 - 16,0) лет
по ПГТТ n=11
по ВГТТ n=10
по ВГТТ и ПГТТ n=5

Без нарушений углеводного обмена
(n=42), возраст 14,5(14,0 - 16,0) лет

Подгруппа 1

Нарушение углеводного обмена (n=15),
возраст 14,0(13,0 – 15,5) лет
по ПГТТ n=12 ; по ВГТТ n=9; по ВГТТ и
ПГТТ n=6

Подгруппа 2

III этап – проспективное сравнительное исследование

Пациенты с ожирением с нарушением углеводного обмена, 6 месяцев

Подгруппа 1 - рекомендации по изменению стиля питания, режиму физических нагрузок + назначение метформина в дозе 850 мг в сутки (n=16; возраст 14,5(13,0; 16,0) лет;

Подгруппа 2 – рекомендации по изменению стиля питания, режиму физических нагрузок, без медикаментозной терапии (n=15; возраст 14,0(13,0 – 15,5) лет

Проведение ретестирования (ВГТТ) через 6 месяцев лечения

Рисунок 1. Схема исследования

Клинические методы. При обследовании учитывались данные анамнеза жизни (вес, рост при рождении, вид и продолжительность вскармливания, динамика набора веса, течение неонатального периода), анамнез заболевания (возраст начала набора веса, динамика набора веса), наследственный анамнез (наличие ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников). Для оценки физического развития использовали z-критерий индекса массы тела (SDS ИМТ) согласно федеральным клиническим рекомендациям с учетом рекомендаций ВОЗ [Дедов И.И., 2014]. Показатели окружности талии (ОТ) у подростков до 16 лет, соответствующие 90 и более перцентилю оценивали как абдоминальное ожирение [Jose R.F., 2004], старше 16 лет использовали критерии для взрослых (ОТ более 94 см). Метаболический синдром диагностировали согласно критериям международной диабетической ассоциации 2007 года (IDF 2007) [Zimmet P., 2007]. Половое развитие оценивали по критериям шкалы Таннер с учетом последовательности появления и выраженности вторичных половых признаков [Tanner J., 1970]. Показатели артериального давления оценивали с учетом возраста, роста и пола согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциации детских кардиологов России (2009). Показатели систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля расценивали как артериальную гипертензию.

Биохимические методы. Исследовали липидный спектр крови: уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Наличие дислипидемии определяли по критериям Международной диабетической ассоциацией IDF 2007 [Zimmet P., 2007]. Для оценки состояния углеводного обмена проводились стимуляционные нагрузочные пробы. Пероральный глюкозотолерантный тест проводили утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи содержал 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен был не более чем за 5 мин выпить безводной глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75 г. Повторный забор крови осуществлялся через 30 мин, 1 час и 2 часа. Через две недели проводился внутривенный глюкозотолерантный тест. Методика проведения ВГТТ: два кубитальных венозных доступа, введение 25% раствора глюкозы из расчета 0,5 г/кг веса, струйно, но не более 35 г и забор венозной крови на 0, 3, 5 минуте в количестве 2 мл для определения глюкозы и инсулина, и на 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 минуте, в количестве 0,5 мл для определения глюкозы. Использовался метод анализа результатов ВГТТ, который позволяет определить скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и индекс продукции глюкозы печенью (Н-индекс) с помощью компьютерной программы, вычисляющей параметры Н и к, с авторского сайта по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe [Древаль А.В., 2006].

Гормональные методы. Исследовались концентрации инсулина на 0-ой, 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ. Проводился расчет индексов чувствительности к инсулину: НОМА, Caro, QUICKI [Дедов И.И., 2015]. Определяли уровень лептина, С-пептида, уровень антител к β -клетке (ICA), антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD).

Проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводили с использованием программы «SPSS» версия 12,0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы и 25-75% перцентилей. Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и долей (%). Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий) - при несоблюдении закона нормального распределения признаков). Достоверность динамики наблюдаемых признаков до и после лечения оценивали с помощью критерия знаков Wilcoxon для связанных выборок после проверки вида распределения признаков. Достоверность различий качественных признаков, частот оценивали с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия величин оценивали как достоверные при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для выявления зависимостей и прогностических факторов использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена) и дискриминантный анализы, ROC-анализ и калькулятор расчета отношения шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании использовалась предложенная в 2007 году ВОЗ классификация избытка массы тела и ожирения у детей по данным стандартных отклонений ИМТ (z-score). В ней учитывается рост, вес, пол и возраст ребенка. Для стратификации обследуемых по степени ожирения использовали классификацию Петерковой В.А. и Васюковой О.В. (2013г.). Согласно этой классификации 25(30%) человек имели избыточный вес и 58(70%) - ожирение. В основной группе распределение пациентов по степени ожирения представлено следующим образом: 1-я степень – 11(19%) человек, 2 степень – 18(31%), 3 степень – 21(36,2%) человек, 4 степень – 8(13,8%) человек. Медиана возраста пациентов с ожирением составила 14(14-16) лет. Средний возраст девушек с ожирением составил 14(13,5-15,5) лет, юношей 15(14-17) лет.

Группы пациентов с избыточным весом и ожирением имели статистически значимые отличия по массе тела ($p=0,002$), ИМТ ($p=0,000$), ОТ и объему бедер (ОБ) ($p=0,000$). Абдоминальный тип ожирения выявлен у 93% подростков с ожирением, в группе с избыточным весом у 60% обследуемых. Отягощенный анамнез по ожирению имели 44(80%) подростка, по СД 2 типа - 34(69,4%), по гипертонической болезни у 39 (70,9%). Чаще наследственность была отягощена по линии матери (по ожирению – 46,2%, по СД тип 2 – 53,1%). Статистически значимых различий по наследственному анамнезу у пациентов с ожирением и избыточной массой тела не было. При анализе данных анамнеза отмечена тенденция более продолжительного периода грудного вскармливания у пациентов с избыточным весом, нежели чем у пациентов с ожирением. Анализ амбулаторных карт подростков с ожирением и избыточной массой тела показал следующие особенности: осложненное течение беременности зафиксировано в 51,7% случаев (угроза прерывания, гестоз, токсикоз). Различные акушерские осложнения регистрировались у 48,3% подростков: применение акушерских щипцов, асфиксия, обвитие пуповиной, перелом ключица, слабость родовой деятельности. Родились с различной степенью недоношенности 4(6,9%) подростка с ожирением. В неонатальном периоде наблюдались у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии гипоксического генеза 15 подростков с ожирением (25,9%), в группе с избыточным весом 5 подростков (20%). В группе контроля только 2(0,6%) человека состояли у невролога на учете по поводу данной патологии. На диспансерном учете у врачей различных специальностей состояли 39,7% подростков с ожирением (кардиолог, невролог, гастроэнтеролог, лор). При клиническом осмотре

обращало на себя внимание наличие *acantosis nigricans* у 37,3% подростков с ожирением, стрии выявлены у 66,3% обследуемых, ложная гинекомастия у 55,8% юношей. По результатам контроля АД выявлена артериальная гипертензия у 29% подростков с ожирением. Напротив, в группе подростков с избыточным весом наличия стрий было у 21% обследуемых, а ложной гинекомастии и артериальной гипертензии выявлено не было. При сравнении возраста начала заболевания, продолжительности заболевания и возраста начала лечения заболевания статистически значимых отличий у пациентов с избыточной массой тела и пациентов с ожирением не получено. Распределение групп с ожирением по полу и стадии пубертата было следующим образом. В препубертатной стадии развития было 3(10%) юноши, остальные пациенты $n=30(90\%)$ вступили в пубертат и находились в 3, 4 и 5 стадии развития пубертата по Tanner. Все девушки находились на 3, 4 и 5 стадии Tanner ($n=28$). Возраст и этапы полового развития являются важными факторами повышения ИР. В исследовании S. Ten, A. Bhango et al.(2007) продемонстрировано повышение возрастной частоты и тяжести ИР среди пациентов страдающих ожирением: 43% у детей, 78% у подростков и 83,6% у взрослых. В нашем исследовании у 22(38%) пациентов с ожирением выявлена инсулинорезистентность (ИР) по данным индексов НОМА, Caro и QUICKI, а у 5(20%) подростков с избыточной массой тела. У пациентов с ожирением с ИР и без ИР статистически значимых различий по возрасту, полу и антропометрическим данным (ОТ, ОБ, SDS ИМТ) не было. У подростков с ожирением выявлена отрицательная корреляционная связь между стадией полового развития по Таннеру с индексом Caro ($R=-0,419$; $p=0,017$), а также индекса QUICKI ($R=-0,361$; $p=0,042$). Данные свидетельствуют о том, что с увеличением стадии пубертатного развития ухудшаются параметры чувствительности к инсулину, и в тоже время повышается риск возникновения НУО.

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина. ПГТТ и ВГТТ относятся к непрямым методам, которые определяют эффекты эндогенного инсулина. Всем включенным в исследование подросткам проводился пероральный глюкозотолерантный тест по общепринятому протоколу (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2015 г.). По критериям диагностики СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2013) выявлено 11 человек с нарушением углеводного обмена в основной группе. Нарушение гликемии натощак диагностировано у 7(63%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам – 4(37%) пациентов с ожирением.

Всем пациентом выполнялся внутривенный глюкозотолерантный тест. С помощью специально разработанной компьютерной программы с авторского сайта по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivggtt_eng.exe проводился математический анализ результатов, с вычислением Н-индекса (показатель продукции глюкозы печенью), к-индекса (показатель скорости элиминации глюкозы из крови), двухмерный параметр кинетики глюкозы $P(H, k)$, интервал pN (показатель степени тяжести метаболических нарушений) (Рисунок 2).

По результатам ВГТТ выявлено 10 пациентов с нарушением углеводного обмена. В ходе теста у пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО (+)) отмечались более высокие значения гликемии натощак, чем у группы контроля и подростков с ожирением без нарушений углеводного обмена (НУО (-)), а также выше значения гликемии в ходе ВГТТ с 30-ой минуты теста. При сравнении ИМТ, ОТ, ОБ и избытка массы у пациентов с НУО (+) (по ВГТТ) и НУО (-) - статистически значимых отличий не выявлено.

H-продукция
глюкозы
печенью

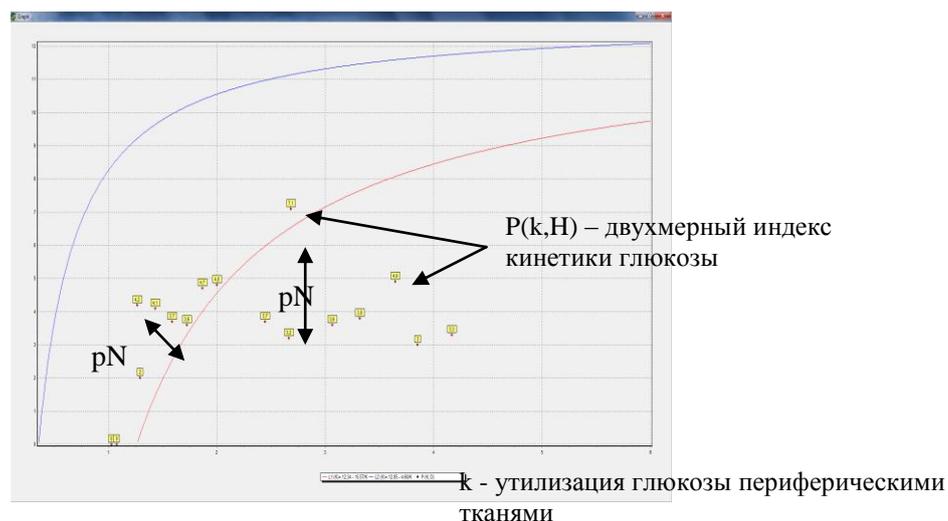


Рисунок 2. Результаты расчета значений ВГТТ с помощью программы (www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe)

При сравнении коэффициентов по результатам расчета ВГТТ выявлены высокие показатели H-индекса (продукция глюкозы печенью) у пациентов с ожирением как НУО (+), так и НУО (-) по сравнению с группой контроля. Установлено низкое значение k-индекса (утилизация глюкозы тканями) у пациентов с ожирением с НУО (+) (по ВГТТ) по сравнению с группой контроля ($p_{13}=0,000$) и пациентами с ожирением НУО (-) ($p_{23}=0,000$). Интервал pN (количественный показатель степени тяжести метаболических нарушений) у пациентов с НУО (+) имел положительное значение, что говорит о НУО по ВГТТ и соответствует СД типа 2 ($p_{13}=0,000$; $p_{23}=0,000$) (Таблица 1).

Таблица 1. Индексы внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с конституционально-экзогенным ожирением с нарушением углеводного обмена (по ВГТТ), без нарушений углеводного обмена и группы контроля

индексы ВГТТ	Контроль (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена по ВГТТ (2) n= 53	С нарушениями углеводного обмена по ВГТТ (3) n=10	p
H	3,3 (3,0;3,7)	3,9 (2,7;4,3)	3,9 (2,0;4,7)	$\chi^2=2,419$ $p=0,298$
k	2,66 (2,45;3,65)	2,7 (2,0;3,7)	1,51 (1,3;1,9)	$p_{k2}=0,445$ $p_{k3}=0,000$ $p_{23}=0,000$
PN	-0,014 (-0,019; -0,011)	-0,014 (-0,02; -0,008)	0,011 (0,008; 0,029)	$p_{k2}=0,500$ $p_{k3}=0,000$ $p_{23}=0,000$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3), p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, критерий Крускала-Уолиса, Манна-Уитни.

Характеристика подростков с нарушением углеводного обмена. В результате проведенных тестов (ПГТТ и ВГТТ) было выявлено 16 человек с нарушениями углеводного обмена. По ПГТТ выявлено 11(19,0%) человек, из них: нарушение гликемии натощак (НГН) у 7(13,5%) человек, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – 4(7,7%) человека. По ВГТТ нарушение углеводного обмена, которое классифицируется по данному тесту, как мягкий диабет (СД 2), выявлено у 10(17,2%) человек. У 5(8,6%) пациентов нарушения выявлены по обоим (ВГТТ и ПГТТ) тестам.

ВГТТ выявлял нарушение углеводного обмена со второй степени ожирения, распределение пациентов с нарушением углеводного обмена (НУО) по степени ожирения было однородным. ПГТТ выявлял НУО, начиная с первой степени ожирения, с сопоставимой частотой при разных степенях ожирения (Рисунок 3).

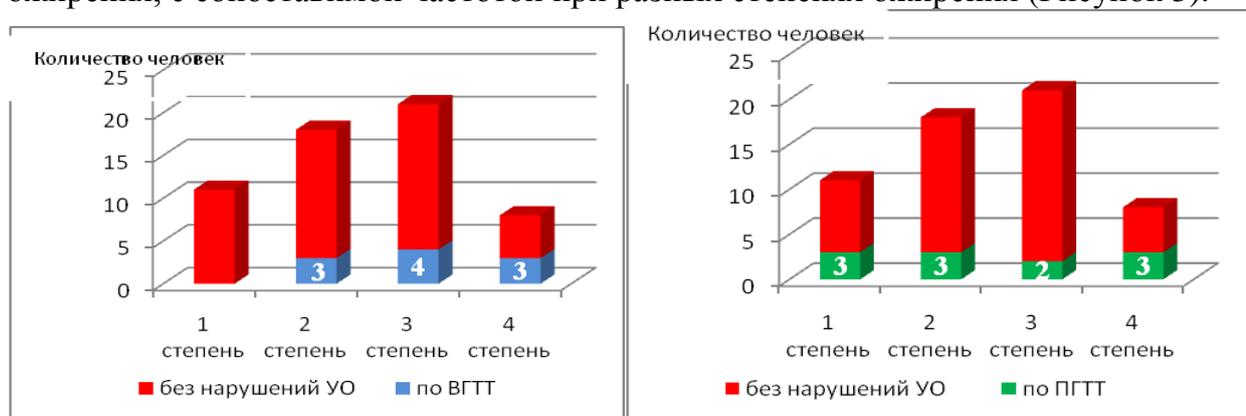


Рисунок 3. Частота нарушений углеводного обмена (ВГТТ, ПГТТ) у подростков с различной степенью ожирения

У пациентов с нарушениями по двум тестам отягощена наследственность в 100% по ожирению (3 пациента по линии матери (60%), у 2 по обеим линиям (40%)). У пациентов с нарушениями по ПГТТ чаще был отягощен наследственный анамнез по ожирению по линии отца 2(66,7%), у обследуемых с нарушениями по ВГТТ - по линии матери 2 (66,7%) и у пациентов с нарушением углеводного обмена по двум тестам - так же по материнской линии 3(60%). Продолжительность грудного вскармливания была достоверно меньше у пациентов с ожирением НУО (-) 4 мес ($p=0,011$), по ВГТТ 1 мес ($p=0,009$) по сравнению с группой контроля 12 мес (4; 18). Отмечалось раннее начало увеличения массы тела 5(1; 9,5) лет и более длительный стаж заболевания - 10,5(7,5; 13) лет у пациентов с ожирением и с НУО (+) по двум тестам. В результате анализа данных ВГТТ индекс k (утилизация глюкозы периферическими тканями) у пациентов с НУО (+) определялся ниже, чем у пациентов НУО (-) и группы контроля. Значение интервала pN , так же имело положительное значение только у пациентов с НУО (+), что говорит о выраженности нарушений углеводного обмена (Таблица 2).

Таблица 2. Индексы по результатам проведенного ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена

Показатели	Контрольная группа (К) n=30	Без нарушений углеводного обмена (2) n=42	С нарушением углеводного обмена (3) n=16	p
H	3,3 (3,0;3,7)	4,0 (2,7;4,3)	3,6 (2,0;4,2)	$\chi^2=3,827$ $p=0,148$
k	2,7 (2,4;3,6)	2,8 (2,3;3,7)	1,7 (1,4;2,2)	$p_{23}=0,002$ $p_{3к}=0,000$ $p_{2к}=0,554$
PN	-0,014 (-0,019;-0,011)	-0,014 (-0,017;-0,008)	0,008 (-0,011;0,015)	$p_{23}=0,001$ $p_{3к}=0,001$ $p_{2к}=0,447$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1-Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, критерий Крускала-Уолиса, Манна-Уитни.

У пациентов с ожирением выявлена положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы на 120-ой минуте ВГТТ и продукцией глюкозы печенью

($R=0,387$; $p=0,035$) и отрицательная между уровнем глюкозы на 120-ой минуте и утилизацией глюкозы периферическими тканями ($R=-0,387$; $p=0,013$). Данные показывают, что у подростков с ожирением уровень гликемии повышается за счет взаимодействия двух процессов - повышения продукции глюкозы печенью и снижения утилизации глюкозы периферическими тканями. Последний компонент имел максимальное влияние на риск развития нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением по результатам проведенного исследования.

Индекс k (утилизация глюкозы периферическими тканями) у пациентов с ожирением и ИР был выше, чем у обследуемых с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Однако у пациентов с ожирением и ИР выявлена отрицательная корреляционная связь между индексом k (утилизация глюкозы периферическими тканями) и индексом НОМА ($R=-0,694$; $p=0,001$) и положительная с индексами QUICKI ($R=0,728$; $p=0,000$) и Caro ($R=0,569$; $p=0,009$). Таким образом, рассчитанный с помощью компьютерной программы k -индекс (утилизация глюкозы периферическими тканями), отражает, в том числе, и особенности метаболических процессов при ИР (степень инсулинорезистентности).

Уровень базальной инсулинемии у подростков с ожирением и НУО (+) был выше 33,3(3,3; 50,4) мЕд/л, чем у группы контроля 4,41 (0,7; 6,6) мЕд/л и ниже по отношению к пациентам НУО (-) 41,7 (18,6; 62,6) мЕд/л. По данным проведенного исследования у пациентов с ожирением и НУО (+) по ВГТТ диагностирован высокий уровень инсулина и С-пептида натощак, но низкий выброс в первую фазу (на 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ), что также подтверждено исследованиями у взрослых [М.М. Вурне, 1996]. У обследуемых с ожирением и НУО (+) по ПГТТ уровень тощакового инсулина и С-пептида были повышены (Таблица 3). Уровень инсулина в первую фазу секреции также оставался высоким. У пациентов с ожирением и НУО (+) по двум тестам был низкий уровень инсулина, С-пептида натощак и сниженный выброс инсулина в первую фазу действия инсулина. У пациентов НУО (-) по ПГТТ уровень инсулина и индексы ИР напротив были высокими, что совпадает с данными литературы [М. De Onis, 2010]. Пациенты с ожирением и НУО (-) по ПГТТ проявляют высокую ИР с эффективной гиперинсулинемией, в отличие от утраченной секреторной эффективности у подростков с НГН/НТГ. Показатели инсулина и индексов ИР у пациентов НУО (+) по ПГТТ ближе к показателям группы контроля, но это указывает на более выраженную патологию секреторной функции β -клеток, чем у группы с ожирением без нарушений по ПГТТ (Таблица 3) .

Пуриновая система является как активным, так и пассивным участником основных биохимических процессов в рамках аэробного гликолиза [Ф.Р. Бахтеева, 2004; С.И. Малявская, 2004; М.Н. Alderman, 2001]. Гиперурикемия (ГУ) усугубляет инсулинорезистентность, в свою очередь гиперинсулинемия, возникающая вследствие инсулинорезистентности, стимулирует реабсорбцию уратов, что вызывает дальнейшее нарастание ГУ [М. Nikita, 2007].

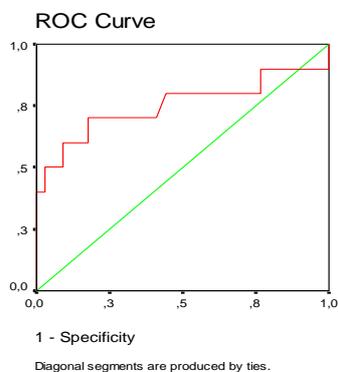
Таблица 3. Показатели уровня лептина и С-пептида натощак, а также инсулинемии у подростков с ожирением и нарушением углеводного обмена и группы контроля

Показатель и	Контрольная группа ($n=30$)	Без нарушений по ПГТТ и ВГТТ (1) $n=42$	Нарушения по ПГТТ (2) $n=6$	Нарушения по ВГТТ (3) $n=5$	Нарушения по ВГТТ и ПГТТ (4) $n=5$	p
Лептин	19,01	48,6	17,6	31,34	45,05	$p_{1K}=0,000$

нг/мл	(12,24;25,03)	(37,6;59,6)	(13,73;21,47)	(15,58;43,53)	(43,7;50,61)	$p_{24}=0,05$
С-пептид нг/мл	0,19 (0,13;0,28)	0,25 (0,12;0,42)	0,28 (0,09;0,48)	0,4 (0,26;0,53)	0,19 (0,18;0,25)	$\chi^2=2,917$ $p=0,572$
Гликемия, ммоль/л	4,5 (3,8;5,0)	4,8 (4,4;5,1)	3,9 (3,5;4,3)	3,7 (3,1;4,3)	6,7 (6,4;6,8)	$p_{14}=0,004$ $p_{24}=0,021$ $p_{4K}=0,006$
Инсулин мЕд/л	4,41 (0,7; 6,6)	41,7 (18,6;62,2)	51,3 (26,0;52,0)	47,2 (46,3;50,42)	30,81 (3,37;33,3)	$p_{1K}=0,003$ $p_{3K}=0,047$
Инсулин на 3-ей мин мЕд/л	54,64 (2,61;101,2)	69,24 (62,3;104,2)	99,18 (27,45;170,9)	45,5 (44,5;50,85)	48,7 (47,6; 55,2)	$\chi^2=6,717$ $p=0,152$
Инсулин на 5-ой мин мЕд/л	50,7 (31,13;70,18)	81,16 (56,7;101,6)	102,5 (65,67;135,45)	74,5 (51,4;74,5)	39,0 (23,0; 45,2)	$p_{14}=0,047$ $p_{1K}=0,004$

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, критерий Крускала-Уолиса, Манна-Уитни.

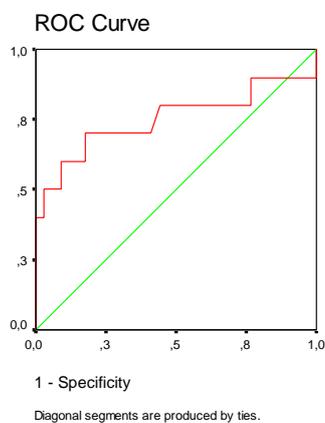
Важная роль ГУ как механизма или маркера развития ранних нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением подтверждена и нашими данными. При анализе биохимических показателей уровень мочевой кислоты был достоверно выше у пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля ($p=0,000$). Внутри группы уровень мочевой кислоты был самый высокий у пациентов НУО (+) по ВГТТ 0,38(0,35; 0,42) ммоль/л. Одновременно с этим отмечена положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и показателем тяжести нарушений углеводного обмена ВГТТ (интервал рN) ($R=0,453$; $p=0,004$) у пациентов с абдоминальным ожирением. С помощью дискриминантного анализа выявлены наиболее важные параметры, ассоциированные с ранними нарушениями углеводного обмена, выявляемыми при проведении ВГТТ, а именно – уровень гликемии натощак, мочевая кислота. Согласно проведенному ROC-анализу установлен в нашем исследовании диагностический уровень мочевой кислоты, который указывает на высокую вероятность развития ранних нарушений УО (по данным ВГТТ) и он составил $\geq 0,345$ ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 86,7%, $p=0,021$)



Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,734 (92% ДИ: 0,555–0,914), $p < 0,021$.
Порог отсечения $\geq 0,345$ ммоль/л

Рисунок 4. График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «мочевая кислота» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Рядом авторов показаны количественные и качественные нарушения секреции инсулина у пациентов еще перед началом явной гипергликемии на стадии нарушения толерантности к глюкозе [P. Fichna, 2010]. Снижение глюкозостимулированной секреции инсулина объясняют две гипотезы: липотоксичности и глюкозотоксичности [А.С. Аметов, 2007]. Рядом исследований было показано, что нормальная глюкозостимулированная инсулиносекреция сохраняется при уровне гликемии менее 5,6 ммоль/л [О.О. Хижняк, 2008]. При более высоких уровнях гликемии происходит выпадение глюкозостимулированной секреции инсулина, вследствие возникновения глюкозотоксичности. Поэтому некоторые авторы предлагают проводить ПГТТ у детей с ожирением при уровне гликемии натощак 4,74 – 4,9 ммоль/л, так как это связано с повышенным риском развития НУО (НГУ и НГН) [С/ Maffeis, 2010; А. Grandone, 2008] и СД [Q.M. Nquyen, 2010]. С целью уточнения этой гипотезы мы провели ROC-анализ, по результатам которого установлен уровень гликемии $\geq 5,5$ ммоль/л, при котором необходимо проводить терапию с целью предотвращения развития СД (специфичность 82,4%, чувствительность 70%, $p=0,033$) (Рисунок 5).



Примечание: AUC (площадь под кривой) = 0,731 (98% ДИ: 0,539–0,924), $p < 0,033$.
Порог отсечения $\geq 5,5$ ммоль/л

Рисунок 5. График ROC-кривой, построенный для определения силы параметра «гликемия натощак» у подростков с нарушением углеводного обмена по ВГТТ, его чувствительности и специфичности

Нарушение секреции инсулина также может быть связано с иммунологическими факторами, влияющими на β -клетку. Клиническая картина СД 2 и медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета схожи. Основными маркерами диагностики аутоиммунного характера СД являются антитела к декарбоксилазе (GAD), к β -клетке (ICA), к инсулину (IAA). В нашем исследовании выявлен положительный титр антител к ICA у 4(6,9%) подростков, у 2(50%) из них были нарушения углеводного обмена по двум тестам (ВГТТ и ПГТТ (нарушение гликемии натощак)). Зарегистрирован также один положительный результат на антитела к GAD у подростка с избыточной массой тела без нарушений углеводного обмена. Взаимосвязи между титром ауто-антител и метаболическими показателями, отражающими степень нарушений углеводного и липидного обменов, по данным корреляционного анализа выявлено не было. У большинства детей с ожирением диагностируется липоматоз поджелудочной железы [В. Т. Ивашкин, 2006; Т.А. Бокова, 2008]. Согласно гипотезе липотоксичность – это результат токсического действия на β -клетки поджелудочной железы повышенного уровня свободных жирных кислот. Вследствие этого эффекта выпадает первая фаза секреции инсулина и изменяется ритм секреции во вторую фазу [D.A. Elder, 2006]. Согласно нашим данным, при УЗИ липоматоз поджелудочной железы диагностирован у 41 (76%) подростков с ожирением, из них без НУО – 33(80,5%), а имеющих НУО -

8(19,5%) подростков. Взаимосвязь наличия липоматоза поджелудочной железы с нарушениями секреции инсулина подтверждена нашим исследованием - у подростков с НУО (по ВГТТ) выявлены сильные отрицательные корреляционные связи между липоматозом поджелудочной железы и уровнем инсулина на 3-ей ($r=-0,929$; $p=0,000$) и 5-ой ($r=-0,849$; $p=0,002$) минутах теста. У подростков НУО (+) по ПГТТ также выявлена отрицательная корреляционная связь между УЗ-признаками липоматоза поджелудочной железы и уровнем инсулина на 3-ей минуте ВГТТ ($r=-0,914$; $p=0,011$).

Одним из главных органов, который участвует в регуляции углеводного обмена, является печень. На стадии предиабета одним из патогенетических звеньев является гиперпродукция глюкозы печенью. Важным механизмом поддержания нормальной толерантности к глюкозе является способность инсулина снижать выработку глюкозы печенью [P.N. Bavenholm, 2001; I.M. Libman, 2008]. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностируется у 68% детей с ожирением, при наличии метаболического синдрома – до 84% [Н.В. Болотова, 2007; Т.А. Бокова, 2012; V. Nobili, 2016]. В нашем исследовании стеатоз печени диагностирован по результатам УЗИ брюшной полости у 72% обследуемых и у 9% - стеатогепатит.

Нарушение углеводного обмена является одним из составляющих метаболического синдрома (МС), который не достаточно изучен у детей и подростков. В результате проведенного нами исследования выделено 10 (17,2%) подростков с МС согласно рекомендациям IDF (2007г.) с различным сочетанием компонентов. По частоте встречаемости критерии диагностики МС распределились следующим образом: артериальная гипертензия у 17 (31,5%), гипертриглицеридемия 10 человек (17,2%), НГН/НТУ 11 пациентов (25%), снижение уровня ЛПВП у 3(5,6%) пациентов. Чаще встречалось сочетание абдоминальное ожирение+гипертриглицеридемия+артериальная гипертензия (8,6 %). У пациентов с МС наследственный анамнез был чаще отягощен по ожирению ($p=0,002$), сахарному диабету 2 типа ($p=0,003$) по сравнению с группой контроля. У подростков с ожирением продолжительность грудного вскармливания была наименьшей 4 мес, по отношению к группе контроля, у которой она составила 12 мес ($p=0,006$) и подросткам с ожирением и МС 7,5 мес ($p=0,967$). По антропометрическим данным подростки с ожирением и МС не имели статистически достоверных различий от группы с ожирением без МС. По стадии пубертата группы достоверно не отличались.

Динамика показателей гликемии в ходе ВГТТ у подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена после курса лечения. В результате проведенных нагрузочных тестов (ПГТТ и ВГТТ) было выявлено 16 пациентов с НУО (Подгруппа 1). В этой подгруппе у 10 подростков выявлены нарушения углеводного обмена по ПГТТ (нарушение гликемии натощак $n=7$, нарушение толерантности к углеводам $n=4$). В дальнейшем, в исследование включено дополнительно 15 подростков с ожирением, имеющих нарушения углеводного обмена по данным ПГТТ ($n=12$) и ВГТТ ($n=9$) тестов, сопоставимых по полу и возрасту с ранее включенными в исследование пациентами (Подгруппа 2). Нарушение углеводного обмена по двум тестам (ПГТТ+ВГТТ) зарегистрировано у 6 подростков. Из них 8 было девочек (средний возраст 14,0 (13,5; 15,0)) и 7 мальчиков (средний возраст 14,5 (13,0; 15,5)). Подросткам и их родителям обеих групп проведено консультирование по изменению стиля питания и выданы методические материалы в печатном виде. Даны рекомендации по расширению аэробных физических нагрузок. Подросткам подгруппы 1 дополнительно назначена медикаментозная терапия - метформин («Глюкофаж», производитель NYCOMED) в дозе 850 мг 1 раз в сутки на

ночь, в течение 6 месяцев. Динамическое наблюдение включало: телефонограмму родителям подростка через 1 и 3 месяца после первичного обследования и консультирования и контрольный визит с проведением клинического осмотра, оценки антропометрических показателей и проведения ретеста (ВГТТ) - через 6 месяцев терапии. В ходе телефонного звонка (через 1 и 3 месяца терапии) в обеих группах уточнялись следующие вопросы: следует ли подросток рекомендациям по изменению стиля питания, произошло ли увеличение объема физических нагрузок, в подгруппе 1 уточнялись вопросы, касающиеся переносимости метформина и соблюдения режима приема (перерывы, развитие гастроинтестинальных побочных эффектов и т.д.). После проведенного курса лечения через 6 месяцев повторно проведен был ВГТТ.

При анализе антропометрических данных через 6 месяцев наблюдения у пациентов обеих подгрупп отмечается прибавка в росте и массе тела. В свою очередь, ИМТ, ОТ, ОБ – значительно не изменились (Таблица 4).

Таблица 4. Клинические показатели у пациентов после 6 месяцев лечения

Показатели	Подгруппа 1 НУО + прием метформина		Подгруппа 2 НУО - без приема метформина		p
	до лечения (1) n=16	после лечения (2) n=16	до лечения (3) n=10	после лечения (4) n=10	
Масса тела (кг)	103,8 (100,0;111,0)	110,0 (101,6;120,0)	104,5 (101,0;113,0)	114,0 (100,1;125,0)	p ₁₂ =0,086 p ₃₄ =0,061
Рост (см)	175,5 (170,0;177,0)	177 (170,0;180,0)	172,0 (170,0;175,5)	176 (171,0;178,0)	p₁₂=0,034 p₃₄=0,026
SDS ИМТ	3,18 (2,86; 3,73)	3,16 (2,8; 3,86)	3,2 (2,9; 3,78)	3,4 (3,0; 4,1)	p ₃₄ =0,35 p ₃₄ =0,068
ОТ	108,0 (100,0;117,0)	108,5 (105,0;118,00)	109,0 (101,0;119,0)	111,5 (104,0;121,00)	p ₁₂ =0,446 p ₃₄ =0,52
ОБ	119,5 (115,0;122,5)	119,0 (112,0;126,0)	120,0 (114,0;122,0)	122,0 (114,0;127,5)	p ₁₂ =0,953 p ₃₄ =0,89

Примечание: данные представлены в виде Me(Q1;Q3) p – уровень статистической значимости различий показателей между группами, критерий Wilcoxon

В подгруппе 1 после курса приема метформина отмечается увеличение уровня инсулина - как тощакового, так и в первую фазу секреции инсулина на 3-ей и 5-ой минутах ВГТТ (Таблица 55). У подростков с нарушением углеводного обмена, но не получавших метформин, уровень инсулина напротив имел тенденцию к снижению как натощак, так и в ходе ВГТТ, не достигая уровня статистической значимости.

У группы пациентов после курса приема метформина (подгруппа 1) отмечается увеличения уровня инсулина как тощакового 54,9 (51,3; 62,6) мЕд/л, так и в первую фазу выброса инсулина на 3-ей 78,4(57,7; 170,9) мЕд/л и 5-ой 101,1(64,6; 142,0) мЕд/л минутах (Рисунок 6).

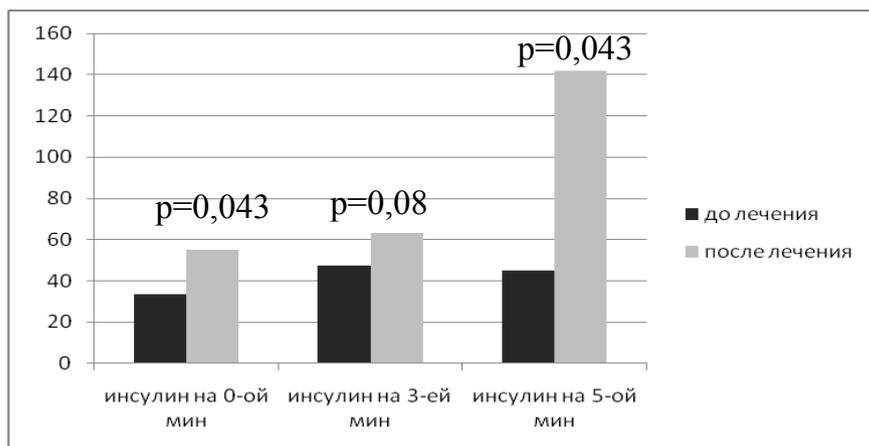
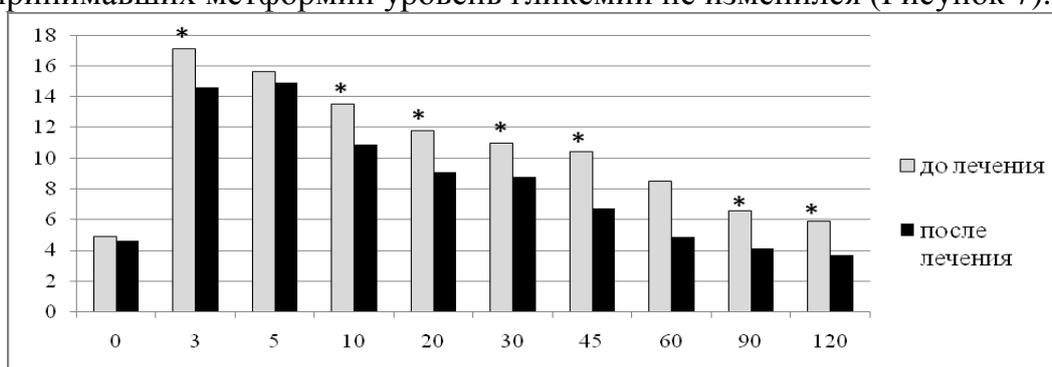


Рисунок 6. Уровень инсулина у подростков с нарушением углеводного обмена до и после 6-ти месяцев лечения метформинном в дозе 850 мг в сутки

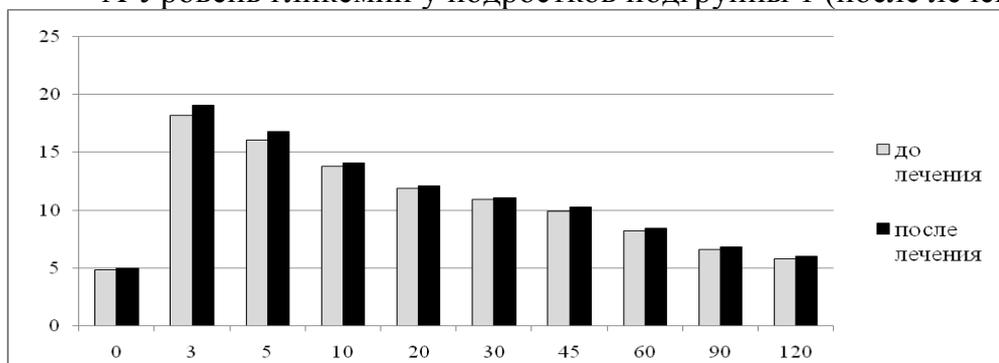
Примечание: p – уровень статистической значимости различий показателей между группами до лечения и после лечения, критерий Wilcoxon

У подростков с нарушением углеводного обмена, но не получавших метформин, уровень инсулина напротив имел тенденцию к снижению как натощак, так и в ходе ВГТТ, не достигая уровня статистической значимости.

В ходе ВГТТ у группы пациентов после лечения метформинном ниже уровень тощаковой гликемии, чем до лечения. Достоверное снижение уровня гликемии в ходе теста, более плоский тип кривой и субгликемический уровень гликемии на 120 мин теста. Напротив, у подростков с нарушением углеводного обмена, но не принимавших метформин уровень гликемии не изменился (Рисунок 7).



А Уровень гликемии у подростков подгруппы 1 (после лечения метформинном)

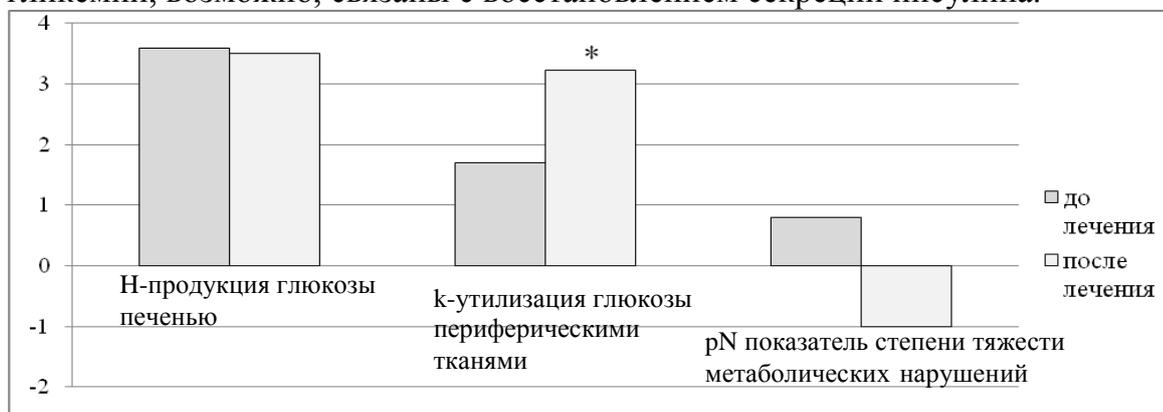


Б Уровень гликемии у подростков подгруппы 2 (без метформина)

Рисунок 7. Уровень гликемии в ходе ВГТТ у подростков с ожирением после лечения

Примечание: * $p_{12} < 0,05$ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, (критерий Вилкоксона)

После лечения метформином отмечается уменьшение значений интервала рN (степень тяжести метаболических нарушений), а так же увеличение значений индекса k (утилизация глюкозы периферическими тканями), что говорит об улучшении углеводного обмена (Рисунок 8). Увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, вероятнее всего, объясняется действием метформина. Увеличение индексов инсулинорезистентности вследствие увеличения уровня инсулина и снижения гликемии, возможно, связаны с восстановлением секреции инсулина.



Примечание: * $p_{12} < 0,05$ – уровень статистической значимости показателя до и после лечения в подгруппе 1, (критерий Wilcoxon)

А Индексы ВГТТ у подростков подгруппы 1 (после лечения метформином)



Б Индексы ВГТТ у подростков подгруппы 1 (без лечения метформином)

Рисунок 8. Индексы ВГТТ у пациентов до и после курса лечения

КОНЦЕПЦИЯ РАБОТЫ

Детское ожирение является фактором, обуславливающим высокую вероятность ожирения, инвалидизации и преждевременной смерти во взрослом возрасте [ВОЗ, 2015]. С целью предупреждения развития осложнений ожирения протоколом международного Консенсуса по детскому ожирению (2008 г.) рекомендовано раннее вмешательство, которое включает диетотерапию и коррекцию пищевого поведения [G.P. August, 2008]. Таким образом, основной задачей на современном этапе является своевременное выявление групп риска по возникновению ожирения, разработка и внедрение эффективных мер профилактики. В случае развития заболевания – диагностика нарушений углеводного обмена на доклиническом этапе и их коррекция, для предотвращения развития СД типа 2 и его осложнений.

По результатам проведенного исследования оптимизирован алгоритм обследования подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным Петерковой В.А., Васюковой О.В., 2013 г.) с учетом собственных данных (Приложение 1). Согласно предложенному алгоритму, всем подросткам с

конституционально-экзогенным ожирением и диагностированными НУО по результатам проведенного ПГТТ (НГН и НТУ) необходимо назначение метформина с целью снижения гликемии. У подростков с ожирением и отсутствием НУО по результатам ПГТТ, но наличием маркеров (гликемия натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, мочева кислота $\geq 0,345$ ммоль/л, липоматоз поджелудочной железы) также необходимо назначение метформина. ВГТТ рекомендуется использовать для дальнейшего изучения механизмов нарушений глюкозной интолерантности, а также для клинического мониторинга и апробации медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Выводы:

1. Нарушения углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением регистрируются в 19,0% по данным перорального глюкозотолерантного теста и в 17,2% по данным внутривенного глюкозотолерантного теста с сопоставимой частотой развития при всех степенях ожирения.
2. Развитие ранних нарушений углеводного обмена (по данным перорального и внутривенного глюкозотолерантного тестов) ассоциировано с отягощенным наследственным анамнезом по ожирению (в 68,8%) ($\chi^2=7,515$; $p=0,011$) и сахарному диабету 2 типа (62,5%) ($\chi^2=11,250$; $p=0,002$), а также - с непродолжительным периодом грудного вскармливания (менее 3 месяцев) ($p=0,027$).
3. Нарушения углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением ассоциированы со снижением секреторного уровня инсулина на 3-ей ($p=0,014$) и 5-ой ($p=0,121$) минутах внутривенного глюкозотолерантного теста, снижением утилизации глюкозы периферическими тканями (индекс k) ($p=0,002$), а также повышением тяжести метаболических нарушений (интервал pN) ($p=0,001$) в сравнении с подростками без нарушений углеводного обмена, у которых регистрировались только увеличение секреции инсулина и инсулинорезистентности (индексы HOMA, Caro, QUICKI).
4. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением не выявлено маркеров аутоиммунного поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы (ICA, GAD отрицательные), а также не выявлено ассоциации между титром аутоантител (ICA, GAD) и нарушениями углеводного обмена по результатам обоих (пероральный и внутривенный) тестов.
5. Предикторами нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением (по данным внутривенного глюкозотолерантного теста) являются: гликемия натощак $\geq 5,5$ ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 81,5%, $p<0,033$), мочева кислота $\geq 0,345$ ммоль/л (чувствительность 60%, специфичность 86,7%, $p<0,021$), липоматоз поджелудочной железы, что позволяет использовать полученный комплекс маркеров с целью своевременной коррекции ранних нарушений углеводного обмена и расширения показаний к проведению. Медикаментозной терапии метформином у подростков с конституционально-экзогенным ожирением, не имеющих нарушений углеводного обмена по данным перорального глюкозотолерантного теста.
6. У подростков с конституционально-экзогенным ожирением и нарушением углеводного обмена после 6-ти месячного приема метформина в дозе 850 мг в сутки в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста значительно изменялись следующие параметры: снижение уровня гликемии ($p=0,04$), увеличение уровня инсулина натощак ($p=0,04$), а также на 3-ей ($p=0,08$) и 5-ой ($p=0,04$) минутах теста, увеличение утилизация глюкозы периферическими тканями

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метаболический синдром в общеврачебной практике [Текст] / Е.Б. Кравец, Ю.Г. Самойлова, Н.Б. Матюшева, А.А. Буланова, В.В. Дорохова, О. Ялмаа // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2008. – Т. 7, №1 – С. 80-87. (0,340).
2. Значение внутривенного глюкозотолерантного теста в диагностике ранних нарушений углеводного обмена у детей и подростков с ожирением [Текст] / Е.Б. Кравец, Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна // Фармакотерапия и диетология в педиатрии: Сборник материалов XIII конгресса педиатров России / Томск, 2009. – С 77.
3. Внутривенный глюкозотолерантный тест как модель для изучения нарушений углеводного и липидного обменов у подростков с ожирением [Текст] / Н.Б. Матюшева, Е.Б. Кравец, Т.В. Саприна, А.А. Васильева // Приоритетный национальный проект «Здоровье», задачи детской эндокринологии в его реализации: Материалы всероссийской научно-практической конференции / Санкт-Петербург, 2009. – С. 54.
4. Внутривенный глюкозотолерантный тест в диагностике ранних нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна // Актуальные вопросы эндокринологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Елены Борисовны Кравец / Под. ред. И.Н. Ворожцовой, Ю.Г. Самойловой, О.А. Олейник, В.Н. Латыповой / Томск: Из-во «Печатная мануфактура», 2010. – С. 82-83.
5. Гормонально-метаболический патоморфоз нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна, И.Н. Ворожцова, И.Н. Горбатенко, Е.А. Солодилова // **Сибирский медицинский журнал**. – 2011. – Т. 26, №4-2. – С. 141-145. (0,340).
6. Частота компонентов метаболического синдрома и диагностика нарушения углеводного обмена на доклинической стадии у подростков с ожирением [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна, И.Н. Ворожцова // **Здоровье. Медицинская экология. Наука**. – 2011. – Т. 44. – № 1 – С. 57–59. (0,400).
7. Возможности внутривенного глюкозотолерантного теста в прогнозировании ранних нарушений углеводного обмена у подростков с конституционально-экзогенным ожирением [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна, И.Н. Ворожцова, О.С. Сивкова // Социально значимые аспекты общей медицинской практики. Актуальные вопросы эндокринологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина / Под. ред. В.А. Воробьева, И.А. Смолькиной, Л.Л. Максимовой, А.Б. Тривоженко / Северск: ФГБУЗ Клиническая больница №81 ФМБА России, 2014. – С. 75-77.
8. Динамика гормонально-метаболических показателей с увеличением степени конституционально-экзогенного ожирения у подростков [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна, Е.В. Горбатенко, И.Н. Ворожцова // Социально значимые аспекты общей медицинской практики. Актуальные вопросы эндокринологии: Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина / Под. ред. В.А. Воробьева, И.А. Смолькиной, Л.Л. Максимовой, А.Б. Тривоженко / Северск: ФГБУЗ Клиническая больница №81 ФМБА России, 2014. – С. 78-80.
9. Динамика показателей внутривенного глюкозотолерантного теста у подростков с ожирением на фоне терапии метформином [Текст] / Н.Б. Матюшева, Т.В. Саприна, И.Н. Ворожцова, Е.В. Горбатенко, О.С. Сивкова // **Сибирский медицинский журнал**. – 2015. – Т. 30. - № 2. – С. 109–115. (0,325).

Список сокращений

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения	ОТ – окружность талии
ГУ – гиперурикемия	ОХ – общий холестерин
ИА – индекс атерогенности	ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ИМТ – индекс массы тела	СД2 – сахарный диабет типа 2
ИР – инсулинорезистентность	ТГ – триглицериды
МС – метаболический синдром	УЗИ – ультразвуковое исследование
НГН – нарушение гликемии натощак	УО – углеводный обмен
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
НУО – нарушение углеводного обмена	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
НУО (-) – без нарушения углеводного обмена	GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе
НУО (+) – с нарушением углеводного обмена	ICA – антитела к β-клетке
ОБ – окружность бедер	