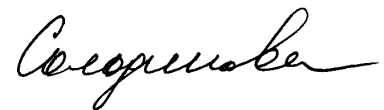


На правах рукописи



СОЛОДИЛОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА
У МАЛЬЧИКОВ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Кондратьева Елена Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Филиппов Геннадий Пантелеевич
Ровда Юрий Иванович

Ведущая организация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России

Защита состоится « » _____ 2011 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан « » _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. XXI век - век технического прогресса, нанотехнологий, развития фундаментальных наук медицины. Эти достижения призваны решать ряд актуальных медико-социальных проблем. Среди них такие распространенные заболевания как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром. Данные заболевания имеют высокий риск развития многочисленных метаболических, функциональных и органических нарушений, среди которых, прежде всего, микро- и макрососудистые осложнения, часто вызывающие инвалидизацию организма [Дедов И.И., 2006, Аметов А.С., 2009, Cook S., 2003]. По статистике ВОЗ в 45% случаев причиной бесплодных браков является мужское бесплодие. В связи с этим своевременное выявление патологических тенденций в состоянии здоровья подростка и их адекватная коррекция способны существенно повлиять на состояние здоровья во взрослой жизни, выбор профессии, благоприятную социальную адаптацию [Мирский В.Е, 2008, Строев Ю.И., 2004]. Число заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на органы репродукции мужчин, неуклонно растет [Тиктинский, 2010]. Нарушениям репродуктивной системы у мужчин с ожирением и сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) придается большое значение [Калинченко С.Ю., 2009]. Одной из важнейших характеристик подросткового возраста является половое развитие. Отмечается тенденция к более позднему и часто неправильному развитию пубертата у мальчиков-подростков с ожирением [Дедов И.И., 2006]. Секреция андрогенов также часто нарушена у мальчиков с сахарным диабетом 1 типа [Петеркова В.А., 2006]. В связи с этим очень важно для оценки состояния здоровья любого подростка, в том числе с ожирением и сахарным диабетом, определение характеристик полового развития, что весьма актуально для сохранения репродуктивного потенциала нации [Дедов И.И., Петеркова В.А. 2002].

Ожирение характеризуется развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, при СД 1 типа отмечается абсолютная инсулиновая недостаточность, требующая пожизненной инсулинотерапии [Балаболкин М.И., 2002, Aronoff S.L., 2004]. Течение этих заболеваний сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена, развитием сосудистых осложнений. Несмотря на разные причины, приводящие к данным изменениям, в патогенезе этих двух заболеваний имеется ряд общих тенденций в формировании нарушений полового созревания [Семичева Т.В., 2000, Дедов И.И., 2006]. В то же время отмечен и ряд особенностей, характерных для каждой нозологии с учетом различных звеньев патогенеза [Дедов И.И., 2006, Калинченко С.Ю., 2009]. Учитывая изложенные факты, а так же отсутствие комплексного подхода к оценке полового созревания мальчиков с ожирением и СД 1 типа, проживающих в условиях сибирского региона, изучение данной проблемы несет научную и практическую значимость.

Цель: установить роль факторов, определяющих состояние репродуктивной системы и течение пубертатного периода при ожирении и сахарном диабете 1 типа у мальчиков и обосновать дифференцированный

подход к ранней диагностике нарушений полового созревания в этих группах пациентов.

Задачи:

1. Изучить течение пубертатного периода мальчиков с ожирением в возрасте 11-18 лет.

2. Представить характеристику состояния физического развития и репродуктивной системы мальчиков с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 11 -18 лет на основе клинических и инструментальных методов исследования.

3. Исследовать состояние гормонального и метаболического статуса у мальчиков с ожирением в возрасте 11-18 лет.

4. Провести анализ гормональных и биохимических показателей у мальчиков с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 11-18 лет.

5. Дать оценку особенностям формирования гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимосвязей при ожирении и сахарном диабете 1 типа у мальчиков-подростков.

Научная новизна. Впервые дана комплексная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика состояния репродуктивной системы у мальчиков при ожирении и СД 1 типа. Впервые проведено сопоставление течения пубертатного периода при состояниях, сопровождающихся нарушениями углеводного и липидного обмена на фоне гиперинсулинизма (ожирение) и абсолютной инсулиновой недостаточности (СД 1 типа). Показаны патогенетические факторы пролонгации пубертата и задержки полового развития при данных заболеваниях. Пролонгирование вступления в пубертат и его задержка у мальчиков с ожирением сопровождается отсутствием физиологического ритма секреции лептина, снижением инсулиноподобного фактора роста, поздним в возрастном аспекте уменьшением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, снижением лютеинизирующего гормона, тестостерона, увеличением уровня общего холестерина. Нарушение течения пубертата при СД 1 типа происходит на фоне дефицита массы тела и роста, определяется степенью компенсации диабета, состоянием кровотока в яичках, снижением инсулиноподобного фактора роста, лютеинизирующего гормона и повышением глобулина, связывающего половые стероиды. Впервые выявлено повышение глобулина, связывающего половые стероиды, при изучаемых заболеваниях, более выраженное при сахарном диабете 1 типа. Впервые установлено, что уровень тестостерона при диабете у мальчиков в возрасте до 14 лет выше, чем при ожирении. На основе полученных результатов предложена этапность мониторинга течения пубертатного периода у мальчиков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа и объем диагностических мероприятий.

Практическая значимость. Показана необходимость клинико-гормонального и инструментального мониторинга состояния репродуктивной системы у мальчиков-подростков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа. Для подростков с СД 1 типа и ожирением характерно пролонгирование ранних стадий полового созревания, в 9% случаев отмечалась задержка полового

развития при диабете и у 7% мальчиков с ожирением. Мальчики с ожирением в 25% случаев, а пациенты с сахарным диабетом 1 типа в 17% случаев имеют структурную андрологическую патологию, что определяет необходимость ультразвукового исследования гонад. Особенности полового созревания мальчиков–подростков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа предполагают проведение углубленного обследования при диспансеризации с 11 до 14 лет, включающего ультразвуковое и гормональное исследование. Представлены клиничко-диагностические этапы диагностики и профилактики нарушений репродуктивной системы у мальчиков подросткового возраста с ожирением и СД 1 типа. Выявленные особенности могут быть полезны при разработке новых подходов к профилактике и лечению пациентов с задержкой полового развития на фоне ожирения и СД 1 типа. Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы дипломной и последипломной подготовки педиатров, детских эндокринологов, андрологов.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушение полового созревания является характерным признаком течения ожирения и сахарного диабета 1 типа у мальчиков подросткового возраста. При ожирении позднее вступление в пубертат и патология репродуктивной системы обусловлены задержкой секреции лютеинизирующего гормона, снижением инсулиноподобного фактора роста и отсутствием физиологического ритма секреции лептина, а так же поздним в возрастном аспекте уменьшением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. При сахарном диабете 1 типа нарушение полового созревания определяется повышением глобулина, связывающего половые стероиды, поздним увеличением концентрации лютеинизирующего гормона за счет неудовлетворительной компенсации диабета (процессами гликозилирования белков) и снижения уровня инсулиноподобного фактора роста, сопровождается нарушением кровотока в яичках.

2. Ранняя диагностика нарушений полового созревания у мальчиков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа предполагает дополнительное определение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, инсулиноподобного фактора роста, лютеинизирующего гормона. Для пациентов с ожирением важным является исследование концентрации лептина и его инверсии, для мальчиков с диабетом - проведение доплерографии сосудов яичек с оценкой состояния кровотока.

Апробация работы. Основные положения диссертации изложены на XIII Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Томск, 2009 (постерный доклад), V Всероссийском диабетологическом конгрессе, Москва, 2010 (устный доклад), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии», посвященной памяти профессора Елены Борисовны Кравец, Томск, 2010 (устный доклад), XII Российском конгрессе молодых ученых с международным участием «Науки о человеке», Томск, 2011 (устный доклад), II межрегиональной научно-практической конференции с международным

участием «Актуальные вопросы эндокринологии», Томск, 2011 (устный доклад).

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе эндокринологического отделения МЛПУ «Детская больница №1», г. Томска, Краевой клинической больницы г. Краснодар, внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения наследственных болезней НИИ Медицинской генетики Сибирского отделения РАМН, Генетической клиники. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России в разделах «Ожирение и метаболический синдром у детей и подростков» и «Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков» обучения студентов 6 курса педиатрического факультета по программам «Детская эндокринология» и «Детская диабетология», а также на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России в разделе «Эндокринология».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 50 таблиц, иллюстрирована 4 рисунками и 4 фотографиями и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (главы 3,4), заключения (глава 5), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 217 источников литературы, из которых 99 отечественных, 118 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (зав. кафедрой - член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор Л.М. Огородова) и кафедре эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой - д-р мед. наук, профессор И.Н. Ворожцова) ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, на базе МЛПУ «Детская больница №1» г. Томска (главный врач Заслуженный врач России В.А. Карташов). 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 142 мальчика 11 – 18 лет, из них у 53 был диагностирован СД 1 типа (средний возраст $14,72 \pm 2,18$), у 89 – ожирение (средний возраст $14,82 \pm 1,96$ лет). Контрольную группу составили 52 практически здоровых подростка (средний возраст $14,42 \pm 2,19$ лет). В работе были использованы анамнестические, клинико-лабораторные, биохимические, инструментальные, статистические методы исследования.

Клинические методы. При обследовании учитывался генеалогический, семейный анамнез, анамнез жизни. Обращали внимание на тип телосложения, пропорциональность, наличие стигм дисэмбриогенеза, у пациентов с ожирением - на наличие стрий, acantosis nigricans, оценивали характер

распределения жировой ткани, наличие, либо отсутствие истинной или ложной гинекомастии. Для оценки физического развития использовались центильные таблицы веса, роста [De Onis M., 2006], окружности талии [Jose R.F., 2004]. Показатели окружности талии (ОТ) у детей 10-16 лет, соответствующие 90 и более перцентилю оценивали как абдоминальное ожирение. У мальчиков старше 16 лет использовали критерии абдоминального ожирения, характерные для взрослых (ОТ более 94 см). Для выявления метаболического синдрома у подростков пользовались критериями диагностики IDF (международной диабетической ассоциации) 2007 года [Zimmet P., 2007]. Индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) оценивался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$. Оценку полового развития проводили по критериям шкалы Таннер с учетом последовательности появления и выраженности вторичных половых признаков [Marshall W.A., Tanner J., 1970, World Health Organization, 1995]. Показатели артериального давления оценивали по центильным таблицам с учетом пола, возраста, роста. Показатели систолического и/или диастолического давления более 95 перцентиля расценивали как артериальную гипертензию (АГ) согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России, 2007.

Биохимические методы. Исследовался липидный спектр сыворотки крови (содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП), триглицеридов (ТГ)). У пациентов с ожирением проводился оральный глюкозотолерантный тест по протоколу Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», 2002.

Гормональные методы. Проводили определение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, общего тестостерона (Т), исследование концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), инсулиноподобного фактора роста (ИФР). Уровни свободного и биоактивного Т определяли с помощью Free & Bioavailable Testosterone calculator, размещенного на сайте Интернет <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. Калькулятор разработан в отделении гормонологии, University Hospital of Ghent, Бельгия. Исследование концентрации лептина, инсулина натощак проводили у пациентов с ожирением. С целью дифференциальной диагностики задержки полового развития (ЗПР) и гипогонадизма проводилась проба с аналогом люлиберина 24-часового действия препаратом Диферелин (МНН: Трипторелин, производитель: Ипсен Фарма Биотек, ФРАНЦИЯ) в дозе 0,1 мг однократно. Через 1 и 4 часа проводили внутривенный забор крови для исследования уровней ФСГ и ЛГ. Наиболее информативным показателем пубертатного характера гонадотропной секреции являлся подъем ЛГ > 10 мМЕ/л. Низкий подъем ЛГ и ФСГ указывал на гипогонадотропный гипогонадизм.

Инструментальные методы. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) пахово-мошоночной области с помощью ультразвуковой системы «Sonix», Канада, линейным датчиком, 8 МГц, L 14-5/38, радиус 38 мм,

доплерография правой и левой яичковых артерий, исследовали скорость кровотока в систолу и диастолу, индекс резистентности и систолодиастолический коэффициент. С целью дифференциальной диагностики ЗПР проводилась рентгенография кистей с лучезапястными суставами с определением костного возраста по методике Greulich и Pyle, 1959 г.

Методы статистического анализа. Использовали пакет SPSS for Windows 11,5. Обобщение результатов исследования проводилось с использованием описательных статистик: Me (медиана) и Q1, Q3 (перцентили 25 и 75) для непараметрических выборок. Для сравнения показателей между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для сравнения выборочных значений с данными, приведёнными в литературных источниках, применялся одновыборочный критерий знаков. Для оценки динамики значений показателей использовался непараметрический критерий Вилкоксона (Wilcoxon), с поправкой на множественное сравнение. Средний возраст обследуемых лиц описан при помощи среднего и стандартного отклонения, достоверность различий – с помощью критерия Стьюдента. Для анализа взаимосвязей между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмана (Spearman). Учитывались только статистически значимые коэффициенты корреляции, уровень значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина ожирения у мальчиков подросткового возраста. В изучаемой группе пациентов 54% мальчиков имели экзогенно-конституциональное ожирение, у 46% подростков установлена смешанная форма ожирения. 1-я степень ожирения была диагностирована у 15,7% мальчиков ($n=14$), 2-я степень – у 28,1% ($n=25$), 50,6% пациентов ($n=45$) имели 3-ю степень ожирения, 4-ой степени достигли 5,6% ($n=5$) обследуемых. Зависимости степени ожирения от возраста мальчиков и вида ожирения не зарегистрировано. При измерении окружности талии абдоминальное ожирение имело место у 77 пациентов (86%). Оценка параметров роста показала, что у 15 мальчиков с ожирением (16,8%) SDS роста отличался от нормальных значений: $SDS \geq 2$ определялся у 13 пациентов (14,6%), низкий рост, т.е. $SDS \leq -2$, был диагностирован у 2 подростков (2,2%), в то время как все мальчики контрольной группы имели показатели SDS в пределах допустимых значений (от -2 до +2). При оценке роста по центильным таблицам было выявлено, что показатели роста выше среднего и высокие отмечались у 46 человек (52%), а показатели ниже среднего и низкие лишь у 4 (4,5%) мальчиков. Зависимости распределения мальчиков с различными показателями роста от возраста и вида ожирения не получено. В контрольной группе большинство детей (88,5% мальчиков ($n=46$)) имели рост в пределах 25-75 перцентилей, у шести (11,5%) подростков рост соответствовал 90 перцентилю, что отличалось от детей с

ожирением ($p < 0,001$, $\chi^2 = 29,245$). В настоящее время известно множество эндокринных факторов, влияющих на процесс пубертатного ускорения роста, основными из которых являются половые стероиды и гормон роста. Решающая роль в этом процессе принадлежит эстрогенам. Жировая ткань, как источник дополнительного количества эстрогенов, приводит к активации синтеза ГСПС в печени, отношение свободного Т к свободному эстрадиолу уменьшается. Таким образом, результатом увеличения содержания ГСПС является усиление эффектов эстрогенов [Дедов И.И., 2002, 2006], что клинически проявляется высокорослостью. Проведение рентгенографии кистей с лучезапястными суставами выявило соответствие костного возраста паспортному у большинства пациентов с ожирением. Стрии были выявлены у 65,2% детей ($n=58$) с ожирением, *acanthosis nigricans* – у 34,8% ($n=31$) мальчиков, ложная гинекомастия отмечалась у каждого второго пациента (56,2%), истинная – у 11 человек (12,4%). Измерение артериального давления показало, что у 25% подростков с ожирением отмечалась АГ. Зависимости между частотой АГ и степенью и видом ожирения не было зарегистрировано. Исследование углеводного обмена показало, что гипергликемия натощак имела место у 13,5% обследованных ($n=12$), нарушение толерантности к углеводам – у 13,4% мальчиков ($n=10$). В целом, нарушения углеводного обмена были выявлены у каждого четвертого подростка (26,9% от общего количества). Нарушения липидного обмена согласно критериям метаболического синдрома (МС) у детей и подростков IDF, 2007, имели 19 (21,3%) мальчиков, из них у 17,9% ($n=16$) отмечалось повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, а 3 пациента (3,4%) имели показатели Х-ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л. Полный вариант МС (наличие двух и более дополнительных критериев) выявлен у 7 подростков (7,87%), неполный – у 32 мальчиков (36%). При сравнении показателей липидного спектра мальчиков с ожирением и контрольной группы были выявлены достоверно более высокие показатели ОХ ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,05$), Х-ЛПВП ($p < 0,05$) у пациентов с ожирением.

Половое созревание мальчиков с ожирением. Анализ полового созревания показал, что мальчики с ожирением позже вступают в пубертат на 2 года по сравнению с группой контроля (рис. 1). Так, средний срок начала полового созревания (2 стадия Таннер) у мальчиков контрольной группы соответствует $11,40 \pm 0,52$ лет, а у пациентов с ожирением – $13,68 \pm 1,16$ лет ($t=5,901$, $p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдается и при прогрессировании пубертата. Средний возраст наступления 3 и 4 стадии полового созревания у мальчиков с ожирением отстает на 1,5-2 года от показателей мальчиков контрольной группы ($15,50 \pm 1,20$ лет против $13,25 \pm 0,68$ лет при 3 стадии ($t=6,600$, $p < 0,001$) и $16,64 \pm 1,03$ лет против $15,43 \pm 0,51$ лет при 4 стадии ($t=3,846$, $p=0,001$).

При объективном осмотре пациентов с ожирением не было выявлено синдрома неправильного пубертата, а также ни один подросток не достиг 5-й

стадии полового созревания по Таннер. В контрольной группе 12 подростков имели 5 (заключительную) стадию полового созревания.

Исходя из того, что у мальчиков первым симптомом начавшегося пубертата является увеличение тестикул, а в определении задержки пубертата основным симптомом является допубертатный объем яичек (3-4 мл) [Дедов И.И., 2002, Шабалов Н.П., 2009], было проведено ультразвуковое исследование пахово-мошоночной области в группе детей с ожирением (табл. 1). В группе мальчиков до 14 лет уменьшение объема яичек зарегистрировано у 72,1% (n=31), у 27,9% (n=12) подростков размеры тестикул соответствовали объему для данного возраста. При этом отставание объема яичек более чем на 2 года было обнаружено у 46,5% (n=20) обследуемых детей, тогда как в группе старше 14 лет – у 20% (n=9) юношей, что может свидетельствовать о задержке ранних стадий полового созревания у данной категории подростков. В возрасте более 14 лет 68,9% подростков с ожирением имели тестикулы, соответствующие по объему возрастным показателям, что в 2,5 раза превышало число детей в возрасте до 14 лет (27,9%) ($p=0,001$, $\chi^2=15,706$).

Андрологическая патология была диагностирована у 24,7% подростков с ожирением: сперматоцеле было установлено у 10 (11,2%) пациентов, варикоцеле – у 6 мальчиков (6,7%), кальцинаты яичек – у 3,4% (n=3) и крипторхизм - у 3,4 % обследуемых (n=3).

Таблица 1

Показатели ультразвукового исследования пахово-мошоночной области мальчиков с ожирением, n, % *

Степень отставания	отставание ≤ 2 лет		отставание на 3-4 года		отставание > 4 лет		норма	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Возраст < 14 лет	11	25,6	7	16,3	13	30,2	12	27,9
Возраст ≥ 14 лет	5	11,1	5	11,1	4	8,9	31	68,9

Примечание: * - достоверность различий показателей мальчиков в возрасте < 14 лет и в возрасте ≥ 14 лет $p=0,001$, $\chi^2=15,706$.

Был проведен анализ клинической картины в зависимости от наличия либо отсутствия пубертата. Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу (n=44) вошли пациенты с нормальным половым созреванием, во 2-ю группу (n=45) – пациенты, у которых объем яичек не соответствовал пубертату, (уменьшение объема). У мальчиков с нормальным половым созреванием достоверно чаще наблюдались *acantosis nigricans* и АГ ($p=0,009$, $\chi^2=6,826$ и $p=0,001$, $\chi^2=11,366$ соответственно). Корреляций между степенью ожирения, состоянием полового созревания и выраженностью нарушений углеводного обмена не зарегистрировано ($p>0,05$). Анализ показателей липидного спектра в зависимости от наличия либо отсутствия пубертата (уменьшенный объем

яичек) выявил достоверное увеличение уровня ОХ у пациентов с нарушениями полового созревания ($p=0,029$) (рис. 1).

Гормональный статус мальчиков с ожирением. Исследование уровня инсулина в возрастном аспекте показало его увеличение. Так, достоверно значимые отличия были получены между подростками 16 и 14 лет по сравнению с мальчиками в возрасте 12 лет ($p=0,006$ и $p=0,037$ соответственно).

В связи с тем, что дети в возрастных группах не отличались по степени избытка массы тела, можно предполагать, что в возрасте после 14 лет у подростков с ожирением возрастает риск развития гиперинсулинизма. Следует отметить, что *acantosis nigricans*, являющийся признаком инсулинорезистентности, встречался именно в данной возрастной группе. В возрасте до 14 лет *acantosis nigricans* встречался у 20,5% мальчиков с ожирением ($n=9$), а в группе подростков старше 14 лет – у 48,9% ($n=22$), т.е. практически у каждого 2-ого пациента ($p=0,005$, $\chi^2=7,924$). Уровень инсулина был достоверно выше у мальчиков с ожирением по сравнению с группой контроля (14,94 (12,01; 18,69) МЕ/мл против 5,26 (2,37; 6,33) МЕ/мл соответственно, $p<0,001$). В отношении лептина четкой зависимости от возраста получено не было. Исследование уровня лептина показало достоверное увеличение его концентрации с нарастанием степени избытка массы тела, что свидетельствует о нарастании лептинорезистентности. Так при 1-й степени ожирения его уровень составлял 11,61 (4,90; 14,47) нг/мл, а при 4-й степени – 22,26 (20,60; 22,65) нг/мл, $R=0,322$, $p=0,008$. Подобной зависимости для уровней инсулина, ИФР обнаружено не было. Показатели ИФР были достоверно выше у мальчиков контрольной группы по сравнению с пациентами с ожирением – 77,04 (57,25; 117,50) и 43,30 (23,20; 71,20) нг/мл соответственно ($p<0,001$). Активация секреции ИФР регулируется гормоном роста и половыми стероидами [Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А., 2002].

В препубертатном возрасте общий уровень половых гормонов не изменяется, но увеличивается их биодоступность за счет снижения уровня ГСПС. Активные формы половых стероидов потенцируют секрецию ИФР. В свою очередь ИФР активировывает ЛГ-РГ-активность за счет структурных изменений нейрональных связей, обеспечивающих импульсную секрецию ЛГ-РГ (рис. 1). Известно, что манифестация пубертата зависит от достижения определенной критической массы жировой ткани.

Начало пубертата сопровождается значительным повышением уровня лептина, который снижается до исходного уровня после завершения пубертатной перестройки [Дедов И.И., 2002, Viro F.M., 2006, Caprio M., 2001]. В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями лептина и общего Т (рис. 1) у пациентов с ожирением ($R=-0,264$, $p=0,032$). Зависимости между уровнем лептина и стадией пубертата не было получено. В то же время, в контрольной группе, в отличие от мальчиков с ожирением, наблюдалось достоверное снижение концентрации лептина с прогрессированием полового созревания ($R=-0,565$, $p<0,001$). При

анализе гормонального фона в зависимости от возраста было показано, что достоверное увеличение уровня ЛГ у мальчиков с ожирением происходит в возрасте 13-14 лет, в то время как у мальчиков контрольной группы с 12 лет (табл. 2).

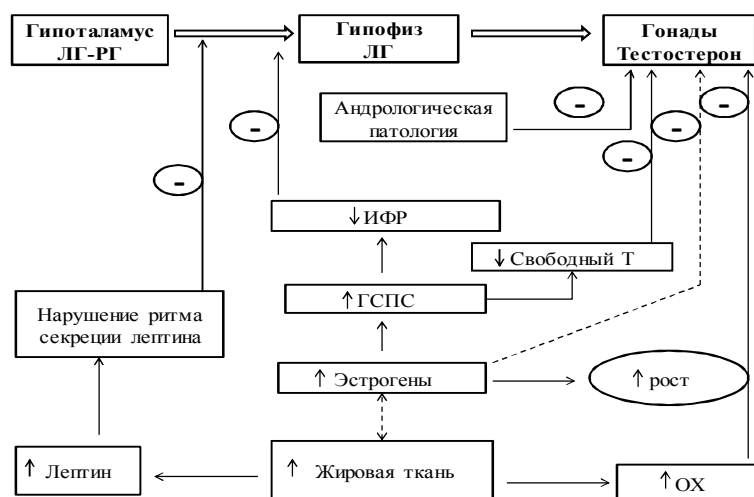


Рис. 1 Факторы, влияющие на половое развитие мальчиков с ожирением

Примечание: - - - - по данным литературы, — по данным настоящего исследования

Уровень общего Т увеличивался у пациентов с ожирением, начиная только с возраста 14 лет, тогда как в норме содержание Т возрастает с 12-13 лет, достигая половозрелого уровня к 14-15 годам, что совпадало с показателями группы контроля. У мальчиков с ожирением уровень общего Т не отличался от референсных значений, характерных для взрослых мужчин, только с 16 лет. Количество свободного и биоактивного Т возрастало с 14-15 лет. В этот же период снижалось количество ГСПС, что совпадало с активным половым развитием мальчиков с ожирением.

Однако, в возрасте 16 лет уровни свободного и биоактивного Т у мальчиков с ожирением были достоверно ниже по сравнению с показателями группы контроля ($p=0,020$). Уровень общего Т был достоверно ниже у пациентов с ожирением во всех возрастных группах ($p<0,001$). При отсутствии вторичных половых признаков в возрасте 12-14 лет, низких значениях гонадотропных гормонов, уменьшении объема гонад, более чем на 3-4 года при ультразвуковом исследовании, проводилась проба с Диферелином 0,1 мг для оценки гонадотропной гипофизарной функции. Данная проба была показана шести подросткам. Во всех пробах отмечался пубертатный подъем ЛГ (более 10 мМЕ/л), что свидетельствовало о ЗПР (7% обследуемых пациентов).

По данным литературы [Дедов И.И., Семичева Т.В., 2002] до 5% детей в популяции имеют задержку пубертата, т.е. у них отсутствуют признаки полового созревания к 13-14 годам, а у 0,1% подростков задержка полового развития имеет органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм) или патологией гонад (гипергонадотропный гипогонадизм).

Содержание гонадотропных и половых гормонов у мальчиков с ожирением в зависимости от возраста, Ме (Q₁- Q₃)

Группы	ФСГ, мМЕ/л	ЛГ, мМЕ/л	Общий Т, нмоль/л	ГСПС, нмоль/л	Свободный Т, нмоль/л	Биоактивный Т, нмоль/л
11 лет (1 группа) n=10	3,65 (3,20; 5,50)	1,75 (1,20; 2,60) p ₁₋₃ =0,040 p ₁₋₅ =0,038 p ₁₋₆ =0,010	3,15 (2,30; 3,90) p ₁₋₄ =0,001 p ₁₋₆ <0,001	64,34 (56,75; 64,34) p ₁₋₆ =0,005 p ₁₋₇ =0,005	0,028 (0,027; 0,049) p ₁₋₆ =0,003 p ₁₋₇ =0,004	0,657 (0,627; 1,160) p ₁₋₆ =0,003 p ₁₋₇ =0,004
12 лет (2 группа) n=18	3,25 (2,00; 5,65)	2,80 (1,50; 4,10)	2,00 (1,20; 2,60) p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ =0,013 p ₂₋₆ <0,001 p ₂₋₇ <0,001	44,53 (31,28; 66,44) p ₂₋₆ =0,003 p ₂₋₇ =0,045	0,029 (0,009; 0,041) p ₂₋₃ =0,008 p ₂₋₄ =0,011 p ₂₋₅ =0,023 p ₂₋₆ <0,001 p ₂₋₇ =0,003	0,679 (0,209; 0,965) p ₂₋₃ =0,008 p ₂₋₄ =0,010 p ₂₋₅ =0,006 p ₂₋₆ <0,001 p ₂₋₇ =0,003
13 лет (3 группа) n=16	3,60 (2,52; 4,40)	3,85 (1,78; 5,10)	3,60 (2,99; 6,50) p ₃₋₄ =0,037 p ₃₋₆ <0,001 p ₃₋₇ =0,030	62,10 (34,10; 74,99) p ₃₋₆ =0,008	0,061 (0,039; 0,107) p ₃₋₆ <0,001 p ₃₋₇ =0,032	1,440 (0,934; 2,500) p ₃₋₆ <0,001 p ₃₋₇ =0,032
14 лет (4 группа) n=12	3,40 (1,50; 5,20)	2,80 (1,90; 4,50)	5,60 (4,60; 8,30) p ₄₋₆ =0,006 p ₄₋₇ =0,034	79,30 (20,90; 96,62) p ₄₋₆ =0,043	0,096 (0,039; 0,144) p ₄₋₆ =0,001 p ₃₋₇ =0,034	2,240 (0,928; 3,370) p ₄₋₆ =0,001 p ₃₋₇ =0,034
15 лет (5 группа) n=13	2,40 (1,80; 4,20)	4,90 (2,25; 5,70)	6,20 (1,80; 9,30) p ₅₋₆ =0,012	20,66 (15,88; 110,50)	0,070 (0,042; 0,290)	5,230 (1,060; 7,610)
16 лет (6 группа) n=9	3,80 (2,71; 6,65)	4,10 (2,79; 6,40)	14,16 (9,80;16,60)	17,60 (11,00; 21,98)	0,331 (0,240; 0,435)	7,765 (5,630; 10,215)
17-18 лет (7 группа) n=11	4,67 (2,40; 5,00)	3,40 (2,70; 4,60)	9,40 (6,40; 11,35)	22,64 (11,05; 34,23)	0,220 (0,075; 0,344)	5,160 (1,760; 8,070)

Примечание: p – уровень статистической значимости различий показателей между возрастными группами.

Клиническая характеристика мальчиков с сахарным диабетом 1 типа. В исследование вошло 53 мальчика с СД 1 типа. Они были распределены на 3 группы: 1-я группа – мальчики 11-12 лет (n=12), 2-я группа – пациенты 13-14 лет (n=16), в 3-ю группу вошли подростки 15-18 лет (n=25). В зависимости от стажа заболевания пациенты распределились следующим образом: 50,9% (n=27) мальчиков имели стаж СД 1 типа 0-4 года, в течение

5-9 лет болели СД 35,9% пациентов (n=19), у 13,2% подростков (n=7) диагноз был выставлен 10 и более лет назад.

Показатели роста в пределах средних значений определялись у каждого второго подростка с СД (54,7%, n=29), однако у 20,8% мальчиков (n=11) показатели роста были снижены, рост менее 3 перцентилей определялся у двух подростков, в 24,5% случаев (n=13) показатели роста были в пределах выше среднего и высокие, что достоверно отличалось от показателей мальчиков контрольной группы ($p < 0,001$, $\chi^2 = 20,131$). При расчете показателя SDS роста у большинства детей с СД (90,6%) SDS находился в пределах допустимых значений (от -2 до 2), у двух подростков (3,8%) регистрировался показатель $SDS \leq -2$ (с конституциональной задержкой роста и полового развития), 3 мальчика имели $SDS \geq 2$. Показатели массы тела в пределах 25-75 перцентилей регистрировались у трети исследуемых мальчиков с СД (37,7%, n=20), ниже средних значений и низкие отмечены у 22 подростков (41,5%), соответствующие 90 перцентилю и более - диагностированы у 11 (20,8%) человек. В контрольной группе масса тела большинства мальчиков (84,6%, n=44) соответствовала средним значениям, что достоверно отличалось от показателей пациентов с СД 1 типа ($p < 0,001$, $\chi^2 = 26,116$). Проведение рентгенографии кистей с лучезапястными суставами выявило соответствие костного возраста паспортному у большинства пациентов. Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи средней силы между возрастом дебюта СД 1 типа и показателями массы тела и роста ($p = 0,037$, $R = 0,29$ и $p = 0,003$, $R = 0,40$ соответственно). При оценке физического развития пациентов с СД 1 типа в зависимости от стажа болезни были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи средней силы между длительностью заболевания и показателями массы тела и роста ($p = 0,028$, $R = -0,303$ и $p = 0,009$, $R = -0,354$ соответственно), что находит отражение в других работах [Папышева О.В., 2000].

Метаболический статус мальчиков с сахарным диабетом 1 типа.

Показатель ИМТ достоверно увеличивался с возрастом пациентов, уровень HbA_{1C} и ТГ был выше у мальчиков в возрасте 15-18 лет ($p = 0,032$ и $p = 0,003$ соответственно). Согласно рекомендациям Российского консенсуса по терапии СД 1 типа у детей и подростков [Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., 2010], целевые значения HbA_{1C} у детей 6-12 лет не должны быть выше 8%, а у подростков 13-18 лет - 7,5%. Превышение данных показателей отмечено у 3,8% мальчиков в группе 11-12 лет, у 7,5% пациентов – в группе 13-14 лет и у 18,9% подростков – в возрасте 15-18 лет, что свидетельствует о высокой частоте декомпенсации диабета в подростковом возрасте. Значения роста отрицательно коррелировали с уровнем гликированного гемоглобина ($p = 0,031$, $R = -0,297$), показатели массы не зависели от степени компенсации диабета. При сравнении показателей липидного спектра с контрольной группой было выявлено, что у мальчиков с СД достоверно выше уровень ОХ в возрастных группах 11-12 и 15-18 лет ($p = 0,013$ и $p < 0,001$ соответственно), уровень ТГ – в группе 11-12 лет

($p=0,032$). Показатели Х-ЛПНП и Х-ЛПВП не отличались от здоровых сверстников.

Половое созревание мальчиков с сахарным диабетом 1 типа. При оценке полового развития ни у одного пациента не диагностировалась 5 стадия полового созревания по Таннер, не было выявлено синдрома неправильного пубертата. Средний возраст вступления в пубертат (2 стадия Таннер) у мальчиков с СД 1 типа - $13,73 \pm 1,53$ лет, а контрольной группы - $11,40 \pm 0,52$ лет ($t=4,611$, $p<0,001$), т.е. мальчики с диабетом вступали в половое созревание на 2 года позже. С прогрессированием пубертата подобная тенденция сохранялась: 3 стадия регистрировалась у пациентов с СД в возрасте $15,00 \pm 1,10$ лет, а в группе контроля – в $13,25 \pm 0,68$ лет ($t=5,125$, $p<0,001$), срок наступления 4 стадии пубертата у подростков с диабетом и контрольной группы приходился на возраст $17,25 \pm 0,58$ и $15,43 \pm 0,51$ лет соответственно ($t=9,071$, $p<0,001$). В возрасте до 14 лет 33,3% мальчиков с СД имели снижение объема яичек при УЗИ относительно возрастных норм, но к возрасту 14 лет и старше отставание отмечалось только у 17% юношей, что может свидетельствовать о пролонгации ранних стадий полового созревания.

Был проведен анализ физического развития аналогично группе пациентов с ожирением в зависимости от соответствия объема яичек возрасту пациентов. У мальчиков с уменьшенным объемом гонад показатели ИМТ были достоверно меньше - 19,30 (18,34; 20,60) против 18,03 (17,41; 18,91) $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно ($p=0,026$). Влияния состояния углеводного (HbA_{1c}) и липидного обмена на степень соответствия объема гонад возрасту пациентов с СД 1 типа не зарегистрировано ($p>0,05$).

Допплерография сосудов яичек была проведена 29 мальчикам с СД 1 типа, средний возраст $15,03 \pm 1,66$ лет (табл. 3). При сравнении показателей доплерографии пациентов с СД 1 типа с референсными значениями [Пыков М.И., Ватолин К.В., 1998] отмечалось достоверное снижение индекса резистентности и систолодиастолического коэффициента яичковых артерий у мальчиков с диабетом ($p<0,001$), что свидетельствует об ухудшении кровотока в яичках.

Структурная андрологическая патология была выявлена у 17% пациентов с СД 1 типа: 5 мальчиков (9,4%) имели варикоцеле, у двух подростков (3,8%) были обнаружены кальцинаты в яичках, у 1 ребенка – крипторхизм, у 1 мальчика – сперматоцеле. Не обнаружено патологии у 83% пациентов.

Нарушения полового развития выявлены у 5 подростков с СД 1 типа (9,4%): 3 пациента имели конституциональную задержку роста и полового развития, у 2 мальчиков диагностирована конституциональная задержка полового развития. При достижении возраста 14,5-15 лет 4 мальчика вступили в пубертат без применения гормональной терапии, у 1 ребенка в возрасте 13 лет была проведена проба с Диферелином и назначена гормональная терапия препаратом Т согласно рекомендациям [Дедов И.И., Семичева Т.В., 2002].

Показатели доплерографии сосудов яичек у мальчиков с СД 1 типа,
Me (Q₁- Q₃)

Показатель		Максимальная скорость, см/с	Минимальная скорость, см/с	ИР	Сд
Правое яичко	СД 1 типа	13,34 (11,16; 16,10)	6,22 (5,11; 8,72)	0,54* (0,47; 0,57)	2,12* (1,87; 2,30)
	Референсный диапазон	4,0-19,0	1,3-9,0	0,5-0,82	2,0-5,2
Левое яичко	СД 1 типа	13,54 (1,80; 16,53)	6,39* (5,04; 7,74)	0,53* (0,45; 0,60)	2,10* (1,81; 2,43)
	Референсный диапазон	2,0-21,0	1,0-6,0	0,5-0,96	2,0-5,6

Примечание: * - уровень статистической значимости различий результатов между показателями пациентов с СД 1 типа и референсными значениями $p < 0,001$; ИР - индекс резистентности, Сд - систолодиастолический коэффициент, исследовался основной ствол яичковой артерии.

Гормональный статус мальчиков-подростков с сахарным диабетом 1 типа. Уровни ЛГ, общего, свободного и биоактивного Т достоверно увеличивались с возрастом пациентов ($p < 0,05$), подобной связи для ФСГ и ГСПС обнаружено не было. При сравнении показателей с контрольной группой (табл. 4) было выявлено, что в группе детей с СД 1 типа до 14 лет был достоверно выше уровень ФСГ, а старше 14 лет – ЛГ ($p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно). Уровень ГСПС был выше в группе мальчиков с СД старше 14 лет по сравнению с показателями группы контроля ($p = 0,048$). Показатели ИФР были достоверно выше у здоровых сверстников в обеих возрастных группах (рис.2). Уровни ГСПС и ФСГ положительно коррелировали с показателями гликированного гемоглобина ($p = 0,048$, $R = 0,278$ и $p = 0,035$, $R = 0,347$). Выявлена отрицательная корреляция между стажем заболевания и показателем ИФР ($p = 0,014$, $R = -0,34$), что подтверждается другими исследователями. Нарушение чувствительности периферических тканей печени у пациентов с СД 1 типа ведет к снижению концентрации ИФР в циркуляции (рис. 2). Степень снижения ИФР тем больше, чем более выражены нарушения углеводного обмена [Волеводз Н.Н., Тощевинова А.К., 2000]. Низкий уровень ИФР приводит к гиперсекреции гормона роста, который активизирует процессы глюконеогенеза. Происходит ухудшение контроля над метаболизмом глюкозы [Dunger D.V. et al., 2005]. Декомпенсация углеводного обмена оказывает отрицательное влияние на процесс полового созревания [Лещенко О.Я., 2004] (рис.2).

При СД 1 типа в сыворотке крови значительно повышается уровень продуктов гликозилирования. Конечные продукты гликозилирования, в том числе различные белки, могут участвовать в процессе подавления в

гипоталамусе волнообразной продукции ЛГ-РГ в пубертатном периоде, вследствие чего происходит задержка пубертата.

Таблица 4

Показатели гормонального спектра мальчиков с СД 1 типа
и контрольной группы, Ме (Q₁- Q₃)

Показатель	Возраст < 14 лет		Возраст ≥ 14 лет	
	СД, n=18	Контроль, n=20	СД, n=35	Контроль, n=32
ФСГ, мМЕ/л	4,20 (3,45; 4,25) p=0,003	1,75 (1,10; 2,90)	3,50 (2,30; 5,00)	2,70 (1,70; 4,75)
ЛГ, мМЕ/л	3,30 (1,50; 3,90)	2,45 (2,00; 3,20)	4,20 (3,05; 4,95) p=0,002	2,65 (2,10; 3,55)
Т общий, нмоль/л	5,15 (3,40; 8,00)	5,75 (0,70; 7,80)	15,00 (8,40; 18,90)	16,95 (11,10; 28,20)
Т свободный, нмоль/л	0,054 (0,035; 0,104)	0,056 (0,005; 0,119)	0,187 (0,095; 0,402)	0,190 (0,140; 0,363)
Биоактивный Т, нмоль/л	1,27 (0,82; 2,43)	1,30 (0,12; 2,78)	4,38 (2,22; 9,43)	4,45 (3,28; 8,51)
ГСПС, нмоль/л	59,18 (47,25;128,60)	113,70 (31,40;113,70)	65,37 (22,84; 85,89) p=0,048	47,80 (31,00; 55,10)
ИФР, нг/мл	48,43 (35,45; 59,72) p=0,001	69,69 (57,12; 79,42)	40,27 (26,12; 54,57) p<0,001	83,79 (57,25;165,65)

Примечание: p – уровень статистической значимости различий показателей между группами.

При декомпенсации СД энергетическое голодание в результате нарушения утилизации глюкозы клетками воспринимается организмом как стресс, который также негативно влияет на течение пубертата. У больных СД 1 типа формируется универсальный спектр тканевых, органических и, особенно, сосудистых нарушений; установлено, что немаловажную роль здесь играют процессы свободнорадикального окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты [Лещенко О.Я., 2004, Калинин С.Ю., 2006]. При СД происходит повышение концентрации продуктов свободнорадикального окисления липидов, в первую очередь малонового альдегида и диеновых конъюгатов, снижается активность системы антиоксидантной защиты, проявляющаяся снижением активности глутатиона и концентрации альфа-токоферола и ретинола [Калинин С.Ю., 2006, Dunger D.V. et al., 2005]. Нарушение баланса в антиоксидантной системе влияет на гонадотропную

функцию гипофиза и, наряду с другими факторами, может приводить к снижению продукции ЛГ, ФСГ, пролактина, вызывая задержку полового и физического развития детей, больных СД 1 типа (рис. 2).

При динамическом наблюдении отмечалось прогрессирующее половое созревание, увеличилось количество пациентов с 3-4 стадиями полового созревания, 2 юношей достигли конечной (пятой) стадии пубертата по Таннер ($p=0,038$, $\chi^2=10,134$).

Исследование гормонального статуса выявило достоверное увеличение уровней ЛГ ($p=0,043$), в 2-2,5 раза повысились уровни общего и свободного, биоактивного Т ($p<0,001$ и $p=0,001$ соответственно), увеличилось содержание ИФР ($p=0,002$). Количество пациентов с несоответствием объема яичек возрасту при УЗИ уменьшилось до 15,8%. При определении уровня гликированного гемоглобина не было выявлено статистически значимых различий при исследовании в динамике ($p>0,05$).

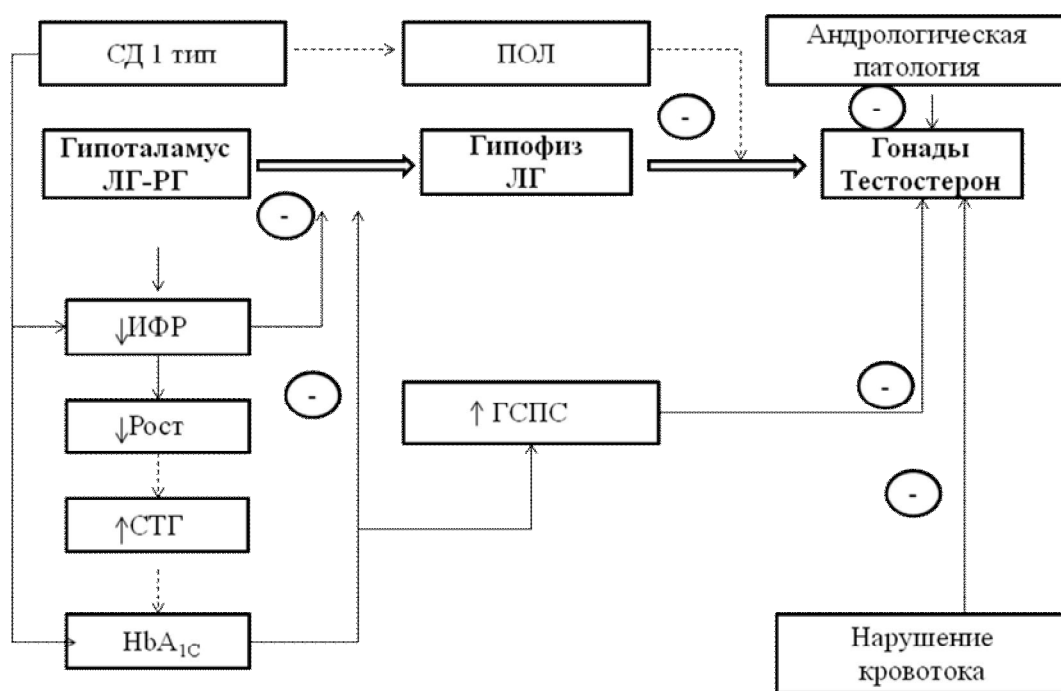


Рис. 2 Факторы, влияющие на половое развитие мальчиков с сахарным диабетом 1 типа

Примечание: - - - - по данным литературы, — - по данным настоящего исследования

Сравнительная характеристика течения пубертатного периода у мальчиков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа. При оценке показателей роста были выявлены достоверные различия между двумя группами пациентов (табл. 5).

В группе пациентов с ожирением показатели роста выше среднего и высокие имелись у 46 мальчиков (51,6%), в группе с СД 1 типа - только у 24,5% исследуемых ($n=13$). При этом в группе мальчиков с СД 1 типа показатели роста ниже среднего и низкие отмечались у 20,8% пациентов ($n=11$), а в группе с ожирением - лишь у 4 человек (4,5%). При сравнении

показателей массы тела в группе подростков с СД 1 типа ни у одного мальчика не было зарегистрировано ожирение.

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей роста у мальчиков с ожирением и сахарным диабетом 1 типа, n (%)

Группа		Менее 3 перцентиля	3-10 перцентиль	25-75 перцентиль	90 перцентиль	97 и более перцентиль
Ожирение	n	1	3	39	27	19
	%	1,1	3,4	43,8	30,3	21,3
СД	n	2	9	29	8	5
	%	3,8	17,0	54,7	15,1	9,4

Примечание: уровень статистической значимости различий показателей между группами $p=0,005$, $\chi^2=14,882$.

Нарушения углеводного обмена в группе пациентов с ожирением были выявлены у 26,9% в виде нарушения толерантности к углеводам с гипергликемии натощак. Средний уровень HbA_{1c} у больных СД 1 типа составил в группе 11-12 лет – 6,30 (5,95; 6,85), в группе 13-14 лет – 6,95 (6,25; 7,50), в возрасте 15-18 лет – 7,10 (6,80; 8,10), причем достоверные различия определялись между группами пациентов 11-12 лет и 15-18 лет ($p=0,032$).

Нарушения липидного обмена имели место у 21,3% детей с ожирением ($n=19$) по критериям IDF. В возрастном интервале до 14 лет уровни ОХ, Х-ЛПВП были достоверно выше у мальчиков с СД 1 типа ($p<0,05$), а уровень ТГ – у пациентов с ожирением. В группе старше 14 лет уровень Х-ЛПВП был достоверно выше у подростков с СД 1 типа ($p=0,031$).

При определении стадий полового созревания в зависимости от возраста достоверных различий в двух группах исследования обнаружено не было. То есть имела место одинаковая частота задержки вступления в пубертат.

УЗИ гонад у мальчиков исследуемых групп выявило достоверно более высокую частоту отставания объема тестикул (с учетом возрастных норм) у мальчиков с ожирением по сравнению с показателями группы пациентов с СД 1 типа в возрастной группе до 14 лет ($p=0,006$, $\chi^2=7,666$). Однако в возрастной группе старше 14 лет показатели достоверно не различались (табл. 6). Изучение показателей доплерографии сосудов яичек выявило статистически значимые нарушения только при СД 1 типа.

Андрологическая патология была выявлена у 17% пациентов с СД 1 типа и у 25% мальчиков с ожирением, однако достоверных различий в структуре андрологической патологии между двумя группами пациентов обнаружено не было ($p>0,05$).

Проанализированы показатели гормонального спектра у мальчиков с ожирением и СД 1 типа в зависимости от возраста (табл. 7).

В возрастном интервале до 14 лет уровень общего Т был достоверно выше у пациентов с СД 1 типа по сравнению с показателями группы с ожирением (5,15 (3,40; 8,00) против 2,98 (2,00; 4,10), $p=0,004$). В группе

старше 14 лет наблюдалась аналогичная ситуация – 15,00 (8,40; 18,90) против 8,60 (5,20; 12,80) соответственно ($p=0,005$).

Таблица 6

Показатели ультразвукового исследования пахово-мошоночной области мальчиков с ожирением и СД 1 типа в зависимости от возраста, n (%)*

Степень отставания		Возраст < 14 лет		Возраст \geq 14 лет	
		СД, n=18	ожирение, n=44	СД, n=35	ожирение, n=45
Без отставания	n	12	12	29	31
	%	66,7	27,9	82,9	68,9
С отставанием	n	6	31	6	14
	%	33,3	72,1	17,1	31,1

Примечание: уровень статистической значимости различий показателей между группами в возрасте <14 лет $p=0,006$, $\chi^2=7,666$.

Однако уровень ГСПС в возрасте более 14 лет был достоверно выше в группе мальчиков с СД 1 типа по сравнению с пациентами с ожирением (65,37 (22,84; 85,89) против 22,64 (15,33; 79,30) соответственно, $p=0,014$).

Таблица 7

Показатели гормонального статуса мальчиков с ожирением и СД 1 типа в зависимости от возраста, Me (Q₁- Q₃)

Показатель	Возраст < 14 лет		Возраст \geq 14 лет	
	СД, n=18	ожирение, n=44	СД, n=35	ожирение, n=45
ФСГ, мМЕ/л	4,20 (3,45; 4,25)	3,50 (2,10; 5,10)	3,50 (2,30; 5,00)	3,45 (2,06; 5,20)
ЛГ, мМЕ/л	3,30 (1,50; 3,90)	2,80 (1,50; 4,10)	4,20 (3,05; 4,95)	3,70 (2,59; 5,51)
T общий, нмоль/л	5,15 (3,40; 8,00) $p=0,004$	2,98 (2,00; 4,10)	15,00 (8,40; 18,90) $p=0,005$	8,60 (5,20; 12,80)
T свободный, нмоль/л	0,054 (0,035; 0,104)	0,039 (0,025; 0,069)	0,187 (0,095; 0,402)	0,193 (0,045; 0,327)
Биоактивный T, нмоль/л	1,27 (0,82; 2,43)	0,934 (0,580; 1,640)	4,38 (2,22; 9,43)	5,16 (1,12; 7,86)
ГСПС, нмоль/л	59,18 (47,25; 128,60)	56,75 (31,11; 67,24)	65,37 (22,84; 85,89) $p=0,014$	22,64 (15,33; 79,30)
ИФР, нмоль/л	48,43 (35,45; 59,72)	42,65 (30,94; 60,06)	40,27 (26,12; 54,57)	48,53 (23,23; 83,05)

Примечание: p - уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Была выявлена положительная корреляционная связь ГСПС с уровнем гликированного гемоглобина ($p=0,048$, $R=0,278$), показатели которого ухудшаются в возрастном аспекте. В отношении показателей ФСГ, ЛГ, свободного, биоактивного Т, ИФР достоверных различий между группами выявлено не было.

Таким образом, в результате сравнительного анализа было выявлено, что для изучаемых заболеваний характерно позднее вступление в пубертат и его пролонгация. Половое созревание у мальчиков с ожирением сопровождается ростом выше среднего и высоким, а у мальчиков с СД 1 типа – сниженными весо-ростовыми показателями. В обеих группах отмечалась одинаковая частота задержки вступления в пубертат. Однако в возрасте до 14 лет у пациентов с ожирением достоверно чаще встречалось несоответствие объема гонад возрастным нормам по сравнению с пациентами с СД 1 типа. Объем яичек в данной возрастной группе был меньше у мальчиков с ожирением.

Данные изменения нашли отражение в показателях гормонального спектра.

У мальчиков с СД 1 типа выявлены более высокие уровни общего Т во всех возрастных периодах, в то же время, уровень ГСПС в сравнении с пациентами с ожирением был выше в группе старше 14 лет, что объясняется повышением частоты декомпенсации углеводного обмена при СД 1 типа в группе 15-18 лет и выявленной положительной корреляционной связью между показателями ГСПС и HbA_{1c} . Нарушения липидного обмена (уровень ОХ) влияли на половое созревание мальчиков с ожирением. Для пациентов с СД 1 типа подобной связи выявлено не было.

Выводы:

1. Половое созревание мальчиков с ожирением отстает на 2 года по сравнению со здоровыми сверстниками, задержка полового развития выявлена у 7% обследуемых.

2. Пубертатный период мальчиков с сахарным диабетом 1 типа характеризуется пролонгированием ранних стадий полового созревания на 2 года, задержка полового развития отмечалась в 9,4% случаев. Данные нарушения зависели от степени компенсации диабета и сопровождались снижением массы тела и роста.

3. Исследование гормонального статуса мальчиков с ожирением выявило отсутствие физиологического ритма секреции лептина, позднее в возрастном аспекте повышение лютеинизирующего гормона и снижение глобулина, связывающего половые стероиды, низкие значения инсулиноподобного фактора роста, общего, свободного и биоактивного тестостерона в сочетании с нарушениями липидного обмена.

4. Особенности полового созревания мальчиков с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 11-18 лет обусловлены снижением инсулиноподобного фактора роста, высоким содержанием глобулина, связывающего половые стероиды, поздним увеличением лютеинизирующего гормона в сочетании с нарушением кровотока в тестикулах.

5. Нарушение функционирования оси лютеинизирующий гормон - тестостерон и течения пубертата обусловлены при диабете хронической гипергликемией, процессами гликозилирования, снижением инсулиноподобного фактора роста, а при ожирении – гормональными (лептин, инсулиноподобный фактор роста) изменениями.

Практические рекомендации

1. При диагностике ожирения и сахарного диабета 1 типа у мальчиков старше 11 лет кроме стандартного обследования необходимо проводить оценку полового созревания и УЗИ гонад.

2. Мальчики с ожирением, сахарным диабетом 1 типа при достижении 11 лет нуждаются в организации мониторинга полового созревания с целью исключения задержки полового развития, андрологической патологии в виде скринингового клинического и УЗ-исследования. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа дополнительно рекомендовано включение в обследование проведение доплерографии сосудов яичек (1 этап).

3. Обследование пациентов с ожирением и сахарным диабетом 1 типа подросткового возраста с уменьшенным объемом гонад относительно возрастных норм дополнительно должно включать определение глобулина, связывающего половые стероиды, с расчетом содержания свободного и биоактивного тестостерона (2 этап).

4. При отсутствии вторичных половых признаков у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ожирением в возрасте 13-14 лет рекомендуется проведение пробы с Диферелином с целью дифференциальной диагностики задержки полового развития и гипогонадизма (3 этап), а также, при необходимости, назначение препаратов тестостерона с целью стимуляции полового созревания и определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

5. Профилактика нарушений со стороны репродуктивной системы у мальчиков с ожирением включает терапевтические мероприятия по снижению массы тела и нормализации липидного обмена, при сахарном диабете 1 типа – контроль гликемии и поддержание компенсации углеводного обмена.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная характеристика течения пубертатного периода у подростков с сахарным диабетом 1 типа / Е.Б. Кравец, Е.В. Горбатенко, Е.А. Солодилова, Н.М. Кондратьева, Н.Б. Матюшева // Сборник статей по итогам VII Всероссийской научно-практической конференции «Приоритетный национальный проект «Здоровье», задачи детской эндокринологии в его реализации» / Санкт-Петербург, 2009. – С. 50-51.

2. Солодилова, Е.А. Течение пубертатного периода у мальчиков, имеющих избыточную массу тела / Е.А.Солодилова, Ю.Г.Самойлова, Е.В. Горбатенко // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 115.

3. Сравнительная характеристика пубертатного периода у подростков с сахарным диабетом 1 типа / Е.Б. Кравец, Е.В. Горбатенко, Е.И. Кондратьева, Е.А. Солодилова // Сборник тезисов по итогам V Всероссийского диабетологического конгресса / Москва, 2010. – С. 227.

4. Солодилова, Е.А. Характеристика течения пубертатного периода у мальчиков подросткового возраста с избыточной массой тела / Е.А.Солодилова, Е.И. Кондратьева, Е.В. Горбатенко // 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. 83-84.

5. Солодилова, Е.А. Характеристика полового созревания мальчиков с избыточной массой тела / Е.А.Солодилова, Е.И. Кондратьева, Е.В. Горбатенко // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011», посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Алмазова / Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, приложение, май, 2010. – С. 42-43.

6. Солодилова, Е.А. Особенности полового созревания у мальчиков с ожирением / Е.А. Солодилова, Е.И. Кондратьева, **Е.Б. Кравец**, Е.В. Горбатенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - № 3 (126). – С. 158-164.

7. Солодилова, Е.А. Клинико-гормональный статус мальчиков-подростков с ожирением / Е.А. Солодилова, **Е.Б. Кравец** // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. - № 2 (45). – С. 32-36.

8. Солодилова, Е.А. Влияние метаболических и гормональных нарушений на половое созревание мальчиков с ожирением и метаболическим синдромом / Е.А. Солодилова, **Е.Б. Кравец**, Е.И. Кондратьева, Е.В. Горбатенко // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 61-71.

9. Солодилова, Е.А. Особенности пубертатного периода мальчиков, страдающих ожирением / Е.А. Солодилова // Науки о человеке: Сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием (Томск, 26-27 мая 2011 г.) / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2011. – С. 30-31.

10. Солодилова, Е.А. Клинико-гормональный статус мальчиков-подростков с сахарным диабетом 1 типа / Е.А. Солодилова, Е.И. Кондратьева, **Е.Б. Кравец**, Е.В. Горбатенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - № 4. – С. 37-44.

Условные сокращения

- АГ – артериальная гипертензия
- ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды
- ЗПР – задержка полового развития
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛГ-РГ – рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона
- МС – метаболический синдром
- ОТ – окружность талии
- ОХ – общий холестерин
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
- Т - тестостерон
- ТГ - триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- Х-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- Х-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
- HbA_{1c} - гликированный гемоглобин

Выражаю особую благодарность своему учителю доктору медицинских наук, профессору Кравец Елене Борисовне (1941-2009), без участия которой данная работа не могла бы состояться.

Тираж 100 экз. Заказ 1125.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.