

На правах рукописи

**Хоботкова Татьяна Сергеевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ И  
ОЗОНОКИСЛОРОДНОЙ СМЕСЬЮ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ  
ФОРМ ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ**

14.00.09 – педиатрия

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Д-р мед. наук, профессор, **Ровда Юрий Иванович**

Научный консультант:

канд. мед. наук, доцент, **Зинчук Сергей Фадеевич**

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии  
ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава **Кравец Елена Борисовна**

д-р мед. наук, доцент кафедры детских болезней

ГОУ ВПО Кем ГМА Росздрава **Анфиногенова Ольга Борисовна**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

Ведущая организация: ГУ научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Автореферат разослан « \_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Л.И. Тюкалова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы:** Результаты исследования параметров физического развития детей являются одними из важнейших показателей здоровья и индикатором социального благополучия в обществе (Волков Л.Ю., 2004). Сегодня во всём Мире избыточная масса тела и ожирение – одна из главных медико-социальных и экономических проблем. Особую актуальность представляет рост ожирения у детей (Строгий В.В., 2004; Аверьянов А.П. и соавт., 2006). Растущая распространённость данной патологии способствует росту новой нозологической формы ожирения у детей – метаболического синдрома (МС) (Одуд Е.А. и соавт., 2003; Cook S. et. al., 2003; James P.T. et.al., 2004; Hirschler V. et. al., 2005). Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС создают предпосылки для возникновения и прогрессирования тяжёлых инвалидизирующих заболеваний (Строгий В.В., 2004; Соболева М.К и соавт., 2004; Ровда Ю.И. и соавт., 2004; Болотова Н.В. и соавт., 2006). Несмотря на то, что за последние годы исследованию различных аспектов ожирения у детей и подростков посвящено большое количество научных работ, выбора чёткого терапевтического подхода к данной патологии в педиатрической практике до настоящего времени не существует (Строгий В.В., 2004; Аверьянов А.П. и соавт., 2006; Строгий В.В., 2004 Gruz M.L. et.al., 2004). Нет единого мнения в отношении применения медикаментозной терапии при ожирении у детей. Не изучено влияние озонкислородной смеси на клинико-метаболические параметры у детей с ожирением. Не разработаны методы ранней профилактики тяжёлых инвалидизирующих осложнений, сопровождающих детское ожирение, хотя известно, что именно своевременная коррекция метаболических и сосудистых нарушений позволяет продлить полноценный период жизни пациентов.

Следует отметить и важный экономический аспект этой проблемы, касающийся возможности значительного снижения дорогостоящего обследования и лечения при своевременной медикаментозной коррекции

инсулинорезистентности (ИР), которая является одной из основных патогенетических причин МС.

**Цель исследования:** Оценить эффективность влияния препарата метформин (глюкофаж) и озонкислородной смеси на клинико-метаболические параметры у подростков при лечении различных нозологических форм ожирения.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-метаболические особенности различных нозологических форм ожирения (метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения) у подростков.

2. Сопоставить эффективность стандартной и комбинированной терапии, включающей препарат метформин (глюкофаж) или озонкислородную смесь при лечении ожирения у подростков.

3. Дать сравнительную оценку влияния комбинированной терапии на клинико-метаболические параметры у подростков в зависимости от нозологической формы ожирения (конституционально-экзогенного и метаболического синдрома).

4. Разработать алгоритм терапевтической тактики лечения различных нозологических форм ожирения (метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения) у подростков.

**Научная новизна:**

Впервые обоснована целесообразность использования комбинированной терапии в виде сочетания стандартного лечения и препарата группы бигуанидов (глюкофаж) при лечении ожирения у подростков. Достоверно доказаны статистически значимые снижения следующих показателей (индекса массы тела, окружности талии, отношения окружности талии к окружности бёдер, систолического артериального давления) и коррекция метаболических нарушений (углеводный, жировой и пуриновый обмена) при применении данной терапии у подростков с различными формами ожирения (конституционально-экзогенного и метаболического синдрома).

Сочетание стандартного лечения с озонкислородной смесью в качестве комбинированной терапии различных форм ожирения (метаболического синдрома и конституционально-экзогенного) в педиатрической практике использовалось впервые. Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии данной методики на клинико-метаболические параметры (средний уровень систолического артериального давления, размеры печени, тощаковую гликемию, мочевую кислоту, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности) у подростков.

#### **Практическая значимость исследования:**

На основании полученных данных обоснована необходимость проведения дополнительной медикаментозной коррекции ожирения у подростков.

Разработан алгоритм терапии различных форм ожирения (метаболического синдрома и конституционально-экзогенного) метформином (в дозе 1000мг в сутки по 500мг на приём после обеда и ужина в течение шести месяцев) и озонкислородной смесью (внутривенные инфузии через день в количестве 10 процедур в разовом объёме 150 мл в концентрации 1,0мкг/мл) для применения в педиатрии.

С целью своевременной диагностики инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у детей с ожирением даны рекомендации по широкому использованию в практической деятельности врача-педиатра дополнительных параклинических методов оценки углеводного обмена (С-пептида, иммунореактивного инсулина, показателя НОМА<sub>r</sub>, индекса Caro), что будет способствовать своевременной диагностике и лечению сахарного диабета.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Лечение ожирения у подростков требует комплексной терапии, включающей, кроме диеты и физических методов, шестимесячный курс бигуанидов (глюкофаж) в дозе 1000мг в сутки по 500мг на приём после обеда и ужина, способствующий значительной потере в массе тела и нормализации клинико-метаболических параметров.

2. Впервые доказаны положительные эффекты использования комбинированной терапии (внутривенное введение озонкислородной смеси в течение десяти дней через день по 150 мл в концентрации 1,0мкг/мл в сочетании со стандартным лечением) различных форм ожирения у подростков на инсулинорезистентность.

**Апробация работы:**

Материалы диссертации доложены на VI Межрегиональной научно–практической конференции «Современные технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Проблемы и решения» (Кемерово, 2004), на VII Межрегиональной научно–практической конференции «Актуальные вопросы детской кардиологии» (Кемерово, 2005), на VIII Межрегиональной научно–практической конференции «Здоровье и сохранение трудового потенциала населения Кемеровской области – основа экономического могущества Кузбасса» (Кемерово, 2006), на областном дне эндокринолога (Кемерово, 2006,2007), на проблемной комиссии по педиатрии при Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово, 2006), на врачебной конференции педиатров ГУЗ КОКБ и МУЗ «ДКБ №7» (Кемерово, 2007), на заседании кафедры госпитальной педиатрии (Кемерово, 2007), на IX Межрегиональной научно–практической конференции «Обеспечение населения высокотехнологичной помощью – ведущее направление приоритетного национального проекта «Здоровье»» (Кемерово, 2007).

**Личный вклад автора:** Основной объём работы проведён на базах детского терапевтического отделения ГУЗ КОКБ и поликлинического отделения МУЗ «ДКБ №7», которое является основным местом работы Татьяны Сергеевны, где она трудится в должности врача детского эндокринолога. Татьяна Сергеевна самостоятельно выполняла полное клиническое обследование и динамическое наблюдение больных ожирением детей по разработанному ею протоколу, проводила экспертный анализ амбулаторных карт детей с ожирением и обрабатывала данные анамнеза, собранного у их родителей, принимала личное участие в значительной части

лабораторных исследований: оценке гормонального и липидного профиля, углеводного и пуринового обменов, HbA<sub>1c</sub>, C-пептида, ИРИ, расчёте индексов HOMAR и Caro, результатов проведения ОГТТ в периоды с 2003 по 2006гг. Проанализировав большое количество литературных источников (отечественных и зарубежных), автор сопоставил полученный материал исследования с результатами других работ. На основании сравнительного анализа были сделаны обобщающие выводы, разработан алгоритм терапии метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения у детей, предложены дополнительные критерии дифференциальной диагностики МС в педиатрической практике

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано восемь статей, одна из которых в центральном журнале.

**Объём и структура диссертации:** Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 180 отечественных и 112 иностранных источников. Работа содержит 43 таблицы и 19 рисунков.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для достижения поставленной цели и задач были отобраны 94 подростка с ожирением, проживающих в г. Кемерово, из них 51,1% девочек (48 человек) и 48,9% мальчиков (46 человек) в возрасте от 10 до 17 лет, средний возраст составил  $13,5 \pm 0,4$  лет. В дальнейшем, в результате тщательного обследования у 54 человек (57,4%) был верифицирован диагноз МС, а у 40 (42,6%) – конституционально-экзогенное ожирение (КЭО).

Вышеназванный состав больных был поделен на три группы.

Первая группа детей в количестве 27 человек (28,7%) [МС – 59% (16 человек), КЭО - 41% (11 человек)]; средний возраст -  $13,4 \pm 0,4$  лет; 12 мальчиков (44,4%) и 15 девочек (55,6%)] в течение шести месяцев получала стандартную

терапию в виде сочетания гипокалорийной диеты с адекватными физическими нагрузками.

Вторая группа состояла из 45 человек (47,9%) [МС - 58% (26 человек), КЭО – 42% (19 человек); средний возраст  $13,4 \pm 0,63$  лет; 21 мальчик (46,7%) и 24 девочки (53,3%)], получающих комбинированное лечение, куда, помимо традиционной стандартной терапии ожирения у детей входил препарат группы бигуанидов (глюкофаж) в дозе 1000 мг/сутки по 500 мг на приём дважды после обеда и ужина в течение шести месяцев. Глюкофаж является единственным фармацевтическим препаратом этой группы, который с 2004г. официально разрешён для применения у детей в нашей стране.

В третью группу детей вошло 22 ребёнка [МС - 55% (12 человек), КЭО - 45% (10 человек); средний возраст  $13,6 \pm 0,87$  лет; мальчиков – 13 человек (59,1%), девочек – 9 человек (40,9%)], которые помимо стандартного лечения в течение 10 дней получали внутривенную инфузию озонированного физиологического раствора в концентрации 1,0 мкг/мл. Озонотерапия проводилась через день в однократном объёме 150 мл. Данный метод является новым методом традиционной медицины, рекомендованным Минздравом РФ (2003). Применение медозона не имеет возрастных ограничений, однако данных об использовании его в комплексной терапии различных нозологических форм ожирения у подростков в доступной нам литературе найти не удалось, хотя существуют работы по использованию озонотерапии с целью коррекции некоторых клинико-метаболических параметров у взрослых и лечения гастропатологии у детей.

Во вторую и третью группу отбирались дети, у которых применение стандартной терапии в течение 3-х месяцев не привело к положительному результату, то есть снижению массы тела не достигло 5% от исходных данных.

На каждого ребёнка заполнялась разработанная индивидуальная статистическая анкета, где регистрировались данные анамнеза жизни и заболевания, клиническая симптоматика и лабораторные исследования, включающие исходные параметры (до начала лечения) и спустя 30 (для детей

всех трёх групп), 90 и 180 дней терапии (для детей первой и второй групп). Все дети находились в статистически равнозначных условиях (амбулаторное наблюдение в течение шести месяцев, однородный социальный состав, одинаковые условия для контроля и самоконтроля за процессом лечения, режим повышенной физической активности, редуцированная по калориям диета).

Данное исследование проводилось на основании разрешения этического комитета ГОУ ВПО Кем ГМА и письменного информированного согласия родителей пациентов с ожирением.

Диагноз КЭО диагностировался согласно традиционным клинико–диагностическим критериям, предложенными Е.А.Беюл (1976), Ю.А. Князевым и А.В.Картелишевым (1982), Е.Б.Кравец (1986), А.И.Клиориным (1989). Критериями постановки классического диагноза МС являлись признаки, описанные М.Reaven (1988), N.M.Kaplan (1989), Ю.В.Зиминим (1998), сформулированные рабочей группой ВОЗ (1998) и Национальным институтом здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III) (2001), дополненные и оптимизированные для детей и подростков Ю.И.Ровда (2000), Н.Н.Миняйловой (2003).

Избыточный вес и ожирение верифицировали с использованием процентильных таблиц соотношения веса и индекса массы тела (ИМТ) к определённому возрасту и полу, разработанных M.Sempre et al. (1997) и рекомендованных Н.П. Шабаловым (2003), и международных критериев (по ИМТ), предложенных Т.Cole с соавт. (2006). Степень ожирения оценивали по классификации Ю.А. Князева (1982) с учётом избыточной массы тела, выраженной в процентах.

Тип жировоголожения определяли по индексу отношения окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ) (Миняйлова Н.Н., 2003). Если у мальчиков значение индекса было выше 0,9, а у девочек – выше 0,8, то ожирение расценивалось как верхнее (висцероабдоминальное), которое диагностировано у 75,5% детей (n=71), из них мальчиков 49,2% (n=35), девочек – 50,7% (n=36).

Значения индекса менее 0,9/0,8 (мальчики/девочки) соответствовали равномерному ожирению, а индекса менее 0,7 – глютеофеморальному. Все больные, имеющие два последних типа жировоголожения, были объединены в одну группу, обозначенную как дети с невисцеральным жировоголожением. Его зарегистрировали у 24,5% обследуемых (n=23), из них мальчиков 47,8% (11 человек), девочек 52,2% (n=12).

Таблица 1

Средние значения роста и массы тела в сравниваемых группах в зависимости от нозологической формы (M±m)

Показатель	Нозологическая форма	1 (n=27)	2 (n=45)	3 (n=22)
Рост (см)	МС	154,8±2,5	156,6±1,7	159,5±2,2
	КЭО	156,7±3,7	155,7±2,2	159,0±2,6
Масса тела (кг)	МС	69,9±4,1	73,7±3,3	73,5±4,3
	КЭО	71,7±6,2	70,5±3,6	70,8±4,5

Во всех трёх группах распределение по возрастному составу, половой принадлежности, и нозологическим формам ожирения было равноценным. Кроме того, анамнестические, основные антропометрические (рост, масса тела (табл.1), ИМТ, процент избыточной массы тела, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и биохимические показатели (тощаковая и постпрандиальная гликемия, уровень МК, ОХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП, С-пептида, ИРИ, НВА1с, индексы Саго и НОМА<sub>R</sub>) и средний уровень САД были однородными.

Критериями исключения из исследования являлись все формы вторичного ожирения.

Исследование проводилось с 2003 по 2006г. на базе двух крупных медицинских учреждений г. Кемерово (детского терапевтического отделения ГУЗ КОКБ и поликлинического отделения МУЗ «ДКБ №7»).

Протокол обследования включал оценку динамики клинических показателей (рост, масса тела, ИМТ, процент избыточной массы тела, ОТ, ОБ, индекс отношения ОТ/ОБ), размеры печени и средний уровень САД. Жировой обмен оценивался по липидному профилю и пуриновый - по уровню МК.

Исследование углеводного обмена проводилось на основании изменений следующих показателей (тощаковой и постпрандиальной гликемии, среднего уровня С-пептида, ИРИ, HbA<sub>1c</sub>, проводился ОГТТ, а так же рассчитывались индексы, объективно отражающие ИР (Сагo и HОМАR)). Контрольные исследования изучаемых параметров проводились до лечения и в первой и второй группах через 1, 3 и 6 мес., в 3 группе – через 1 мес. терапии.

Критериями эффективности являлась динамика средних уровней вышеназванных клинико-метаболических показателей.

Критерием безопасности – оценка количества гипогликемий в дневное время.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программного пакета прикладных программ Microsoft Excel-97 STATISTICA 5,0. Для количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка среднего (m). Статистическая значимость этих величин определялась по абсолютному показателю уровня значимости (p) в зависимости от коэффициента достоверности (t) и числа степеней свободы (df) при уровне надёжности 95,0%. Оценка динамики показателей проводилась по параметрическому t-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию Вилкоксона. Проверка на нормальность распределения в группах проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилкса. Для сравнения оценки частот в группах был использован критерий  $\chi^2$ . Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценка информативности исследования проводилась с расчётом показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе исследования было отмечено, что у детей с МС средние значения ОТ, индекса отношения ОТ/ОБ и САД статистически значимо выше, чем у детей с КЭО (табл.2).

Таблица 2

Антропометрические показатели и средний уровень систолического артериального давления при различных нозологических формах ожирения (M±m)

Изучаемые параметры	2 группа (n=45)		3 группа (n=22)	
	МС (n=26)	КЭО (n=19)	МС (n=12)	КЭО (n=10)
ОТ(см)	87,8±1,8	83,0±1,9*	86,5±4,3	78,3±1,8*
ОТ/ОБ	0,94±0,009	0,88±0,01*	0,94±0,04	0,83±0,03*
САД (мм.рт.ст)	141,9±6,1	126,4±4,7*	137,5±3,3	129,5±3,1*

\* - p<0,05 в сравнении с МС

Кроме того, у детей с МС статистически значимо выше средние значения следующих показателей углеводного обмена: уровня С-пептида и ИРИ. Наличие ИР у детей данной подгруппы подтверждено значениями индексов CARO и HOMAR, где индекс CARO статистически значимо ниже, а индекс HOMAR выше, чем у детей с КЭО (табл.3).

Таблица 3

Показатели углеводного обмена в зависимости от нозологической формы ожирения (M±m)

Изучаемые параметры	МС(n=26)	КЭО(n=19)
С-пептид(нг/мл)	2,7±0,29	1,85±0,25*
ИРИ(мкЕД/мл)	21,2±2,8	17,3±1,57*
Индекс HOMAR	4,35±0,5	2,18±0,15*
ИндексCARO	0,24±0,03	0,32±0,01*

\* - p<0,05 в сравнении с МС

Таблица 4

Липидограмма и уровень мочевой кислоты в зависимости от нозологической формы ожирения (M±m)

Изучаемые параметры	2 группа (n=45)		3 группа (n=22)	
	МС (n=26)	КЭО (n=19)	МС (n=12)	КЭО (n=10)
ОХС(ммоль/л)	5,2±0,1	4,06±0,2*	5,11±1,08	4,38±0,38*
ТГ (ммоль/л)	1,36±0,03	0,7±0,07*	1,21±0,09	0,97±0,08*
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,05±0,03	1,2±0,05*	1,12±0,04	1,31±0,03*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,5±0,08	2,45±0,26*	3,4±0,28	2,6±0,17*
МК (мкмоль/л)	431,1±11,8	341,4±6,4*	411,25±14,3	322,3±13,2*

\* - p<0,05 в сравнении с МС

Показатели жирового и пуринового обменов в зависимости от нозологической формы ожирения у подростков так же были неоднородными. Эта неоднородность выражалась статистически значимыми различиями показателей, представленных в табл.4. У детей с метаболическим синдромом средние значения ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были статистически значимо выше, а уровень ХС ЛПВП – ниже, чем у детей с КЭО. Средние значения уровня МК были также достоверно выше у детей с МС.

В результате оценки динамики клинических параметров у детей с ожирением комбинированная терапия в виде стандартного лечения и глюकोфажа, в отличие от монотерапии стандартным методом, за шесть месяцев лечения привела к статистически значимому снижению массы тела в среднем на 7,9кг (11%), ИМТ – на 4,29кг/м<sup>2</sup> (14,6%), процента избыточной массы тела – на 22,9% (48%), ОТ – на 10,0см (11,6%), индекса отношения ОТ/ОБ – на 0,03 (3,2%) и САД – на 17,1 мм.рт.ст (12,6%) в сравнении с исходными данными (табл.5,6).

Таблица 5

Динамика антропометрических показателей и среднего уровня систолического артериального давления на фоне стандартной терапии (n=27)  
(M±m)

Срок лечения	Масса тела (кг)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Процент избытка массы тела (%)	ОТ (см)	ОТ/ОБ	САД (мм.рт.ст)
До лечения	70,7 ±3,5	28,9 ±0,8	45,3 ±2,8	83,2 ±1,2	0,90 ±0,01	135,2 ±7,0
Через 1 месяц	71,9 ±3,5	28,7 ±0,8	46,1 ±2,8	83,3 ±1,1	0,91 ±0,01	131,9 ±6,7
Через 3 месяца	73,3 ±3,4	29,0 ±0,7	46,9 ±2,8	83,5 ±1,2	0,91±0,003	137,0 ±8,7
Через 6 месяцев	76,2 ±3,7	30,1 ±0,7	50,0 ±2,9	85,0 ±2,4	0,92±0,013	139,6 ±6,5

Таблица 6

Динамика антропометрических показателей и среднего уровня систолического артериального давления на фоне комбинированной терапии (глюкофаж) (n=45) (M±m)

Срок лечения	Масса тела (кг)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Процент избытка массы тела (%)	ОТ (см)	ОТ/ОБ	САД (мм.рт.ст)
До лечения	72,4 ±2,5	29,4 ±0,6	47,7 ±2,3	85,8 ±1,4	0,91 ±0,009	135,4 ±6,48
Через 1 месяц	69,8 ±2,2	28,2 ±0,5	42,5 ±2,0*	84,4 ±1,3	0,90 ±0,01	127,1 ±5,07
Через 3 месяца	69,9 ±2,1	27,7 ±0,5*	40,0 ±2,1*	83,7 ±1,2	0,90 ±0,01	120,6 ±4,8*
Через 6 месяцев	64,4 ±2,2*	25,1 ±0,6*	24,8 ±2,1*	75,8 ±1,0*	0,88 ±0,01*	118,3 ±6,08*

\* - p<0,05 в сравнении с исходными данными

Динамика значений углеводного обмена у детей второй группы показала наличие статистически значимого снижения в сравнении с исходными данными следующих показателей: тощачковой гликемии в среднем на 0,57 ммоль/л (12,9%), постпрандиальной гликемии – на 0,4ммоль/л (8,3%), HbA1c –на 0,8% (13,7%), С-пептида – на 0,4нг/мл (17,1%), ИРИ – на 6,1мкЕД/мл (33,1%), значений индекса HOMA<sub>R</sub> – на 1,47 (42,8%) и повышения значений индекса Caro – на 0,09 (33,3%) (табл.7).

Таблица 7

Показатели динамики углеводного обмена в группе детей, получающих глюкофаж (n=45) (M±m)

	Гликемия натощак (ммоль/л)	Постпрандиальная гликемия (ммоль/л)	С-пептид (нг/мл)	ИРИ (мкЕД/мл)	HbA1c (%)	CARO	HOMA <sub>R</sub>
До лечения	4,4 ±0,1	4,8 ±0,2	2,33 ±0,1	19,6 ±1,8	5,8 ±0,1	0,27 ±0,02	3,43 ±0,44
Через 1 месяц	4,1 ±0,08*	-	-	-	-	-	-
Через 3 месяца	3,96 ±0,06*	-	2,07 ±0,1*	17,1 ±1,14*	5,4 ±0,1*	0,28 ±0,04	2,14 ±0,38*
Через 6 месяцев	3,83 ±0,05*	4,4 ±0,1*	1,93 ±0,18*	13,5 ±1,6*	5,0 ±0,2*	0,36 ±0,04*	1,96 ±0,28*

\* - p<0,05 в сравнении с исходными данными

Шестимесячный курс стандартной терапии не привел к статистически значимым изменениям углеводного обмена.

Динамика изменений пуринового (рис.1) и жирового обменов (рис.2) у детей второй группы (комбинированная терапия) зафиксировала достоверное снижение в сравнении с исходными данными среднего уровня МК на 76,2 мкмоль/л (19,3%), ТГ – на 0,28ммоль/л (25,6%), ОХС – на 0,83ммоль/л (17,5%), ХС ЛПНП – на 1,01ммоль/л (32,6%) и повышение ХС ЛПВП – на 0,36ммоль/л (32,4%).

Статистически значимый положительный эффект терапии метформином зарегистрирован преимущественно за счёт детей с МС, при котором основным патогенетическим звеном является тканевая (клеточная) инсулинорезистентность. У детей этой подгруппы статистически значимо снизились следующие параметры: масса тела на 10,9%, ИМТ – на 15,0%, процент избыточной массы тела – на 47,0%, ОТ - на 11,7%, индекс отношения ОТ/ОБ - на 4,3%, САД – на 15,9%, тощачовая гликемия – на 19,6%, постпрандиальная гликемия – на 13,6%, HbA1c - на 22,6%, С-пептид - на 24,8%, ИРИ - на 40,6%, показатель НОМА<sub>R</sub> – на 55,8%, МК на 24,8%, ХС ЛПНП - на 41,4%, ОХС - на 23,0% и ТГ – на 31,6% - и повысились индекс Сагo – на 58,3% и ХС ЛПВП – на 46,6%.



Рис.1 Динамика уровня мочевиной кислоты в зависимости от сроков лечения глюкофажем.

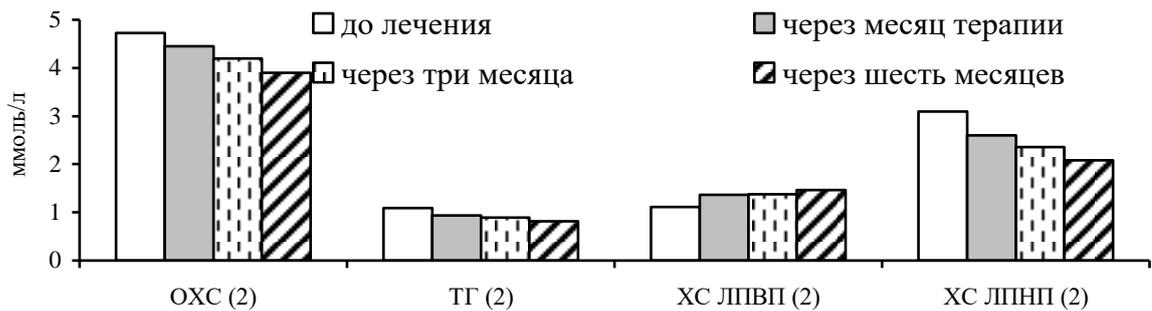


Рис.2 Динамика липидограммы в зависимости от сроков лечения глюкофажем.

У детей с КЭО отмечалась более скромная статистически значимая динамика: снижение массы тела на 11,3%, ИМТ – на 13,9%, процента избыточной массы тела – на 50,6%, ОТ - на 11,6%, ОТ/ОБ - на 3,4%, САД – на 7,3%, МК - на 9,5%, ОХС – на 8,9% и повышение ХС ЛПВП – на 15%.

Ранее перечисленная динамика имела линейную зависимость от сроков лечения глюкофажем детей с ожирением. По показателям процента избыточной массы тела, тощакковой гликемии, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ через месяц комбинированной терапии в сравнении с исходными данными был зарегистрирован статистически значимый положительный эффект. Через три месяца вышеназванная положительная динамика не только подтвердилась, но и имела дальнейшее развитие, а ИМТ, САД, HbA<sub>1c</sub>, С-пептид, ИРИ, МК, ОХС и показатели HOMA<sub>R</sub> и Саг<sub>0</sub> впервые получили статистически значимый положительный эффект, который усилился к концу эксперимента. Необходимо отметить, что у детей с МС уже через месяц терапии статистически значимо изменились процент избыточной массы тела, САД, тощакковая гликемия, МК, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ОХС и ТГ, а через три – ИМТ, HbA<sub>1c</sub>, С-пептид, ИРИ, показатели HOMA<sub>R</sub> и Саг<sub>0</sub>, в то время как у детей с КЭО первый статистически значимый положительный эффект был зарегистрирован через три месяца терапии (процент избыточной массы тела, МК и ХС ЛПВП).

Побочные эффекты комбинированной терапии имели место у 4,4% (2 человека) в виде транзиторной диареи, которая купировалась на фоне

коррекции диеты. Гипогликемических состояний при лечении глюкофажем клинически и лабораторно зарегистрировано не было. Через один месяц терапии глюкофажем 19 человек (42,2%) заметили снижение аппетита, через три месяца таковых оказалось 32 человека (71,1%), а к концу эксперимента - 41 человек (91,1%). На фоне стандартной терапии данной динамики зарегистрировано не было.

Таким образом, использование глюкофажа в комплексной терапии ожирения у подростков способствует статистически значимой субкоррекции антропометрических, биохимических показателей и среднего уровня САД как при МС, так и при КЭО. Учитывая выверенную достоверность и отсутствие побочных эффектов комбинированной терапии (в виде стандартного лечения и метформина), необходимо включать препарат глюкофаж в базисную терапию как КЭО, так и МС.

Однократный комбинированный курс стандартного лечения и озонотерапии оказал статистически значимый положительный эффект на средний уровень САД (снизился на 12,4мм.рт.ст. (9,3%)), размеры печени (нормализовались в 100% случаев) и статистически значимо улучшил параметры липидного профиля (ХС ЛПНП снизился на 1,07ммоль/л (37,5%), а ХС ЛПВП повысился на 0,3 ммоль/л (25,0%)) и среднего уровня МК (снизился на 21,2мкмоль/л (5,7%)) (табл. 8).

В основном положительная динамика у детей, получающих дополнительно медозон, зарегистрирована за счёт статистически значимого изменения вышеназванных параметров в подгруппе детей с МС (снижение САД на 11,8%, тощачковой гликемии - на 22,4%, МК – на 8,8%, ОХС – на 22,5%, ТГ – на 29,8%, ХС ЛПНП – на 40,0%, увеличение ХС ЛПВП – на 34,8%, нормализация размеров печени – в 100% случаев в сравнении с исходными данными).

Таблица 8

Динамика антропометрических, биохимических показателей и среднего уровня систолического артериального давления в зависимости от метода лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1 группа (стандартная терапия) (n=27)		3 группа (озонотерапия) (n=22)	
	До лечения	Через 1 месяц	До лечения	Через 1 месяц
САД (мм.рт.ст.)	135,2±7,0	131,9±6,7	133,8±5,5	121,4±4,6*
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,5±0,1	4,4±0,2	4,39±0,5	3,8±0,32
МК (мкмоль/л)	386,6±13,3	373,6±11,5	370,8±8,4	349,6±5,5*
ТГ (ммоль/л)	1,1±0,13	1,18±0,17	1,11±0,2	0,85±0,19
ОХС (ммоль/л)	4,86±0,2	4,96±0,37	4,78±0,8	3,94±0,4
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,11±0,04	1,11±0,06	1,2±0,11	1,5±0,18*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2±0,2	3,28±0,3	3,07±0,52	2,0±0,4*

У детей с КЭО статистически значимая положительная динамика имела более скромные результаты (снижение САД на 6,2%). Результаты нашей работы показали преимущественное влияние комбинированной терапии в виде сочетания озонкислородной смеси со стандартным лечением на клинико-метаболические параметры у детей с различными формами ожирения. Это влияние касалось антропометрических показателей, среднего уровня САД, пуринового, углеводного и жирового обменов и оказывало свой статистически значимый эффект чаще всего у детей с МС. Вероятнее всего точкой приложения действия мезозона является область аэробного гликолиза, где сходятся все эти обмены.

## ВЫВОДЫ

1. У подростков с метаболическим синдромом клинико-параclinical критерии инсулинорезистентности: окружность талии, индекс отношения

окружности талии к окружности бёдер, С-пептид, иммунореактивный инсулин, триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, мочева кислота и индекс НОМА<sub>R</sub>, - а так же средний уровень систолического артериального давления статистически значимо выше, а средний уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и индекс Са<sub>г</sub>о статистически значимо ниже, чем таковые у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

2. Установлено положительное влияние шестимесячного курса бигуанидов (глюкофаж) на клиничко-метаболические показатели синдрома инсулинорезистентности. У детей с конституционально-экзогенным ожирением констатирована положительная динамика массы тела, индекса массы тела, процента избыточной массы тела, индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, систолического артериального давления, мочевои кислоты, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности. У детей с метаболическим синдромом отмечалась более выраженная динамика вышеназванных показателей и дополнительное снижение окружности талии, тощаковой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемаглобина, С-пептида, иммунореактивного инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, показателя НОМА<sub>R</sub> и увеличение индекса Са<sub>г</sub>о.

3. Доказаны идентичные изменения в характеристике метаболических показателей при назначении озонкислородной терапии, что является объективным подтверждением возможности использования данного метода с целью коррекции инсулинорезистентности в лечении метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения у подростков.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью своевременной верификации метаболического синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи подросткам с различными формами ожирения рекомендовано проводить

оценку следующих диагностических параметров: индекса отношения окружности талии к окружности бёдер, гликемии натощак, гликированного гемоглобина, С-пептида, иммунореактивного инсулина, индекса Caro, показателя HOMAR, липидного профиля (триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности), уровня мочевой кислоты и проводить оральный глюкозо-толерантный тест.

2. Для амбулаторно-поликлинического этапа оказания медицинской помощи подросткам с различными формами ожирения представлен алгоритм терапии, включающий дополнительное введение в стандартную схему лечения глюкофажа (в дозе 1000мг/сутки по 500мг на приём после обеда и ужина в течение шести месяцев) или медозона (проведение внутривенной инфузии озонированного физиологического раствора через день в количестве 10 процедур в разовом объёме 150мл в концентрации 1,0мкг/мл) при документированном метаболическом синдроме, независимо от степени ожирения. При верификации диагноза конституционально-экзогенного ожирения вышеназванная комбинированная терапия назначается при отсутствии клинико-лабораторной эффективности в течение трёхмесячного курса стандартного лечения.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ**

На основе полученных данных дополнен алгоритм дифференциальной диагностики, профилактики и лечения метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения у детей. Результаты исследования включены в работу педиатрических отделений ГУЗ КОКБ и МУЗ «ДКБ №7» г. Кемерово. Выявленные дополнительные критерии дифференциальной диагностики и методы терапии метаболического синдрома и конституционально-экзогенного ожирения включены в тематические планы лекций, семинаров и практических занятий для студентов 4-6 курсов, врачей-интернов, клинических ординаторов и сертификационных циклов усовершенствования врачей Кемеровской государственной медицинской академии.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Значение показателей углеводного обмена в дифференциальной диагностике различных форм ожирения у детей / Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда, Т. С. Хоботкова, Ю. В. Крыжановских // обеспечение населения высокотехнологичной помощью – ведущее направление приоритетного национального проекта «Здоровье» : материалы IX межрегион. науч.–практ. конф. – Кемерово, 2007. - С.174-176.
2. К вопросу о дифференциальной диагностики различных нозологических форм ожирения у детей и подростков. Глюкофаж в лечении висцерального ожирения у детей. / Т.С. Хоботкова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда и др. // Современные технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Проблемы и решения : материалы VI межрегион. науч.–практ. конф. – Кемерово, 2004. - С. 213-214.
3. Коррекция углеводного обмена метформином при различных формах ожирения у подростков/ Т. С. Хоботкова, Н. Н. Миняйлова, Ю. И. Ровда, О. И. Кочемасова // Человек и лекарство : материалы XIV рос. нац. конгр. – М., 2007. – С. 750.
4. Миняйлова, Н. Н. Влияние метформина на клинико-метаболические параметры при ожирении у детей и подростков. / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда // Мать и дитя в Кузбассе. - 2006. - № 4. - С. 15-18.
5. Опыт применения глюкофажа с целью оптимизации лечения ожирения у детей. / Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда, С. Ф. Зинчук, Н. Н. Миняйлова // Педиатрия. - 2006. - № 2. - С. 66-71.
6. Результаты лечения подростков с артериальной гипертензией и различной физической конституцией. / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова и др. // Актуальные вопросы детской кардиологии : материалы VII межрегион. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2005. - С. 199-200.
7. Хоботкова, Т. С. Глюкофаж в лечении метаболического синдрома у детей и подростков./ Т. С. Хоботкова, Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова // Здоровье и

сохранение трудового потенциала населения Кемеровской области – основа экономического могущества Кузбасса : материалы VIII межрегион. науч.– практ. конф. – Кемерово, 2006. - С. 83-85.

8. Эпидемиология избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков Кузбасса. / Н. Н. Миняйлова, Т. С. Хоботкова, Л. М. Казакова, Ю. И. Ровда Ю.И. // Современные технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Проблемы и решения : материалы VI межрегион. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2004. – С. 211-212.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИ – гиперинсулинемия

ГС – гипоталамический синдром

ГУ – гиперурикемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле)

ИР – инсулинорезистентность

КЭО – конституционально-экзогенное ожирение

МС – метаболический синдром

НГН – нарушенная гликемия натощак

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НbA1c – гликированный гемоглобин

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МК – мочевая кислота

МКБ – мочекаменная болезнь

ОБ – окружность бёдер

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности