

Особенности лечения мужчин с ожирением

С.Ю. Калинин, Р.В. Роживанов

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Со времен первобытно-общинного строя и до наших дней роль пищи в жизни человека значительно изменилась. В настоящее время релаксирующее и социальное значение пищи значительно доминируют над энергетическим, что, в свою очередь, ведет к перееданию и неуклонному росту ожирения [18]. По данным ВОЗ (1997 г.) распространенность ожирения достаточно высока: в США среди возрастной группы 20-74 года 20% мужчин и 24,7% женщин имеют ожирение [5,9]. Интересно, что в Северных странах распространенность избыточного веса среди мужчин выше чем среди женщин, что по-видимому, связано с национальными особенностями питания, например, в Финляндии доля ожирения среди женщин составляет 11%, а среди мужчин 14% [12,13].

Мужчины и женщины различаются по характеру распределения и отложения жировой ткани в организме. У женщин до менопаузы большая часть жировой ткани откладывается в периферических жировых депо, таких как грудь, бедра и ягодицы. У мужчин, в отличие от женщин, отложение жировой ткани носит центральный характер, наибольшее накопление происходит в области живота, преимущественно внутриабдоминально (висцерально) [14], что является наиболее высоким фактором риска в плане развития соматической патологии. Кроме того, ожирение у мужчин не только сопровождается развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, ведущих к снижению продолжительности жизни, но и нарушениями половой функции [3,6,7]. Структура нарушения половой функции у мужчин с ожирением включает вторичный гипогонадизм, снижение полового влечения и эректильную дисфункцию (ЭД) [4,8], причем наиболее распространенной является ЭД (50-95% пациентов), нередко являющаяся поводом для обращения к врачу пациента с ожирением [6]. Снижение полового влечения, чаще всего обусловлено снижением секреции тестостерона и нередко является первым признаком андрогенодефицитного состояния, которое отмечается более чем у 50% пациентов с ожирением.

Таким образом, важную роль в лечении мужчин с ожирением, наравне с использованием препаратов,

способствующих снижению массы тела, должна занимать терапия, способствующая устранению андрогенодефицита и ЭД. Лечение ЭД и ожирения необходимо проводить одновременно, т.к. одновременное существование этих двух патологий поддерживает депрессивное состояние пациентов, что значительно ухудшает прогноз лечения ожирения. В связи с тем, что социальное значение пищи у мужчин намного выше, чем у женщин, добиться снижения веса только диетическими рекомендациями достаточно трудно. Поэтому у мужчин с ожирением и ЭД необходимо применение комплексного подхода к снижению веса [16], включающее, наравне с изменением образа жизни (пищевое поведение, физическая активность) [17] и фармакотерапию [11,15]. В настоящее время имеющиеся препараты, применяемые в лечении ожирения можно разделить на три группы 1 – препараты, снижающие потребление пищи, 2 – препараты увеличивающие расход энергии, 3 – препараты уменьшающие всасывание питательных веществ. Важной особенностью лечения мужчин с ожирением и ЭД является необходимость достижения эффекта в наиболее короткие сроки, поскольку психогенный компонент ЭД усугубляется длительностью ее течения.

В связи с этим нами предпринята работа по изучению комплексного подхода к лечению ожирения у мужчин, включающего терапию направленную на нормализацию половой функции.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 мужчин с ожирением, ЭД и андрогенодефицитом. Все пациенты с целью улучшения копулятивной функции неоднократно принимали Виагру в дозе 100 мг на прием с положительным результатом, что позволило исключить тяжелые формы ЭД. Возраст пациентов был от 28 до 46 лет ($37,7 \pm 1,7$ года), индекс массы тела в среднем составил $33,4 \pm 1,3$ кг/м². Давность нарушения половой функции у всех, включенных в исследование, превышала год. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету. Для исключения или выявления гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии проводилось

Таблица 1

ИМТ и характер нарушений половой функции
в группе исследования и группе контроля

Данные обследования	Группа исследования (M±s)	Группа контроля (M±s)
Длительность ЭД (лет)	1,8±0,6	2,2±1,1
• Снижение либидо (% пациентов)	100	100
• Нарушения эрекции: (% пациентов)	100	100%
– вялый половой член	86,7	93,3
– полная эректильная дисфункция	13,3	6,7
ИМТ (кг/м²)	33,4±1,3	34,3±1,5

исследование уровней общего тестостерона ($T_{\text{общий}}$), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (Прл), эстрадиола (E_2), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ($свT_4$) в сыворотке крови. Уровни ЛГ, $T_{\text{общий}}$, E_2 определялись радиоиммунным методом с помощью систем ВОЗ, а уровни Прл, ТТГ, $свT_4$ — методом усиленной люминесценции с помощью тест-набора «Amerlight». Взятие образцов крови производилось однократно в 8 час. утра натощак. Также всем больным проводилось исследование липидного профиля, включающее определение триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП.

Участвующие в исследовании пациенты были разделены на 2 группы, по 15 человек в каждой, в зависимости от получаемой комплексной терапии. Пациенты группы 1 получали препарат Сибутрамин (Меридиа, фирма Abbott Laboratories, США), в дозе 15 мг (группа исследования), а группы 2 — только диетотерапию (группа контроля). Сибутрамин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы, что обуславливает его двойной механизм действия — увеличение чувства насыщения и активация процессов метаболизма в организме. Увеличение чувства насыщения

достигается за счет пролонгации действия нейротрансмиттеров головного мозга, регулирующих аппетит. Активация скорости метаболизма обусловлена усилением процессов термогенеза.

Эффективность терапии оценивалась через 24 недели лечения. Выраженность нарушений половой функции и ожирения у пациентов обеих групп оценивали до начала лечения и через 6 месяцев от начала проводимой терапии. Степень нарушения половой функции оценивалась на основании Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ). Оценка степени ожирения проводилась на основании антропометрических показателей.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0) [1]. Сравнение основной и контрольной групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Антропометрические данные и характер нарушений половой функции пациентов 1 и 2 групп до лечения представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы не отличались по характеру гормональных изменений (табл. 2). В обеих группах у 60% пациентов была отмечена гиперэстрогения в сочетании со снижением уровня тестостерона, а у 40% пациентов — только снижение содержания тестостерона в сыворотке крови.

В связи с обнаруженным низким содержанием общего тестостерона все пациенты в обеих группах получали терапию, направленную на повышение содержания тестостерона в сыворотке крови. Выбор препарата для гормональной заместительной терапии (ГЗТ) осуществлялся с патогенетических позиций. Так, если в основе андрогенодефицитного состояния лежало возрастное снижение секреции тестостерона клетками Лейдига, то патогенетическим являлось лечение, направленное на повышение содержания андрогенов в сыворотке крови. Содержание тестостерона в таком случае нормализовалось двумя способами — проведением заместительной терапии андрогенами, или стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином. Если в основе гипогонадизма у пациента с ожирением лежало повышение активности ароматазы жировой ткани (повышенный уровень эстрогенов), то предпочтение отдавалось препаратам тестостерона, не подвергающимся ароматизации (Провирон-25, Местеролон). Подбор дозы решался индивидуально для каждого пациента, с учетом не только патогенеза гипогонадизма, но и возраста больного. Как правило, Провирон-25 назначался в суточной дозе 50-75 мг под контролем уровней тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови.

Говоря о ГЗТ, следует отметить, что пациентам 20-50 лет, как правило, в случаях андрогенодефицитного состояния назначают пролонгированные препараты, содержащие смесь эфиров тестостерона (Сустанон-250, Омнадрен-250), в дозе 1,0 мл 1 раз в 3-4 недели, под

Таблица 2

Гормональные показатели групп исследования
и контроля до лечения

Гормональные показатели	Группа исследования (M±s)	Группа контроля (M±s)	p=
Общий тестостерон (N 13-33 нмоль/л)	8,6±3,2	8,4±2,9	0,146
ЛГ (N 5-10 ЕД/л)	6,5±1,4	6,7±1,9	0,638
Пролактин (N 90-540 мЕД/л)	450±45	430±50	0,425
ТТГ (N 0,25-3,5 мЕД/л)	2,3±0,5	2,4±0,6	0,831
Свободный T_4 (N 8,5-20 пмоль/л)	9,4±0,6	9,6±0,5	0,628
Эстрадиол (N 50-200 пмоль/л)	225±15	230±20	0,817

контролем уровня тестостерона в сыворотке крови. Однако у данных препаратов максимальная концентрация тестостерона в сыворотке крови регистрируется на 3-й день введения препарата и значительно превышает верхний диапазон его физиологической концентрации, что нежелательно у больных пожилого возраста. Кроме того, пик повышения концентрации тестостерона выше его физиологического уровня также ведет к снижению секреции гонадотропинов, что может оказывать негативное влияние на выработку эндогенного тестостерона и сперматогенез. Следовательно, если для пациента важно сохранение фертильности предпочтение отдается Андриолу, не оказывающего неблагоприятного действия на сперматогенез, или хорионическому гонадотропину. Доза Андриола устанавливается индивидуально, в зависимости от степени выраженности андрогенодефицита. Мы рекомендуем при умеренном снижении концентрации тестостерона в сыворотке крови (8-10 нмоль/л) использование стартовой дозы — 120 мг/сутки (3 капсулы) до исчезновения клинической симптоматики, а затем поддерживающей — 40-80 мг/сутки (1-2 капсулы). При выраженном андрогенодефиците (уровень тестостерона менее 8 нмоль/л) целесообразно начинать с применения Андриола в дозе 160 мг/сутки (4 капсулы) в течение 2-3 месяцев, а затем по 80 мг/сутки (2 капсулы). У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, а также возрастным андрогенодефицитом [10] предпочтительнее введение хорионического гонадотропина, стимулирующего секрецию эндогенного тестостерона клетками Лейдига. Хорионический гонадотропин назначается в дозе 1000-2000 ЕД внутримышечно 1 раз в 4 дня под контролем уровня тестостерона в сыворотке крови. В любом случае, ГЗТ обладает рядом положительных эффектов при ожирении [2]: уменьшение массы висцеральной и подкожной жировой ткани, приводящее к снижению веса, увеличение мышечной массы, плотности костной ткани, увеличение либидо, улучшение общего самочувствия за счет уменьшения нервозности, раздражительности, слабости, утомляемости, депрессии; повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня атерогенных липидов.

Характер получаемой пациентами гормональной терапии представлен в таблице 3.

Таким образом группы были сопоставимы по получаемой ГЗТ.

У пациентов обеих групп были отмечены выраженные нарушения липидного спектра крови, выражающиеся в повышении содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижении липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

В 60% случаев у пациентов обеих групп отмечалось повышение показателей артериального давления, в связи с чем пациенты находились под наблюдением кардиолога и дополнительно получали индивидуально подобранную гипотензивную терапию, с учетом ее влияния на эректильную функцию. Преимущество отдавалось препаратам, не оказывающим негативного действия на половую функцию: никто из пациентов

Таблица 3

Характер получаемой терапии, направленной на повышение содержания тестостерона		
Характер терапии	Группа 1	Группа 2
Хорионический гонадотропин 1000 ЕД 1 раз в 4 дня	5	5
Андриол 120 мг/сут	5	5
Провирон 50 мг/сут	5	5

не получал β -блокаторов, большинство пациентов получали мочегонные препараты.

У пациентов 1 группы через 6 месяцев от начала терапии было отмечено снижение массы в среднем на 12,5% (рис. 1).

Снижение веса носило стабильный характер и составляло в среднем 2% в месяц. У пациентов контрольной группы снижение массы тела за весь исследуемый период, составило в среднем 3,5%. Причем максимальное снижение веса было достигнуто в первый месяц лечения, и дальнейшего снижения веса не наблюдалось (рис. 2).

Через 6 месяцев от начала лечения пациенты, достигшие 15% снижения веса (10 пациентов) на фоне применения препарата Меридиа 15 мг, отмечали нормализацию половой функции, что привело к отмене Виагры. При проведении биохимического обследования у этих пациентов отмечалась нормализация показателей липидного обмена и нормализация артериального давления.

У пациентов, достигнувших на фоне приема Меридиа снижения массы тела менее 15%, отмечалось улучшение показателей липидного обмена и цифр артериального давления, однако, эти показатели сохранялись повышенными.

Полного восстановления адекватных эрекций через 6 месяцев у данной группы не наблюдалось, хотя пел-

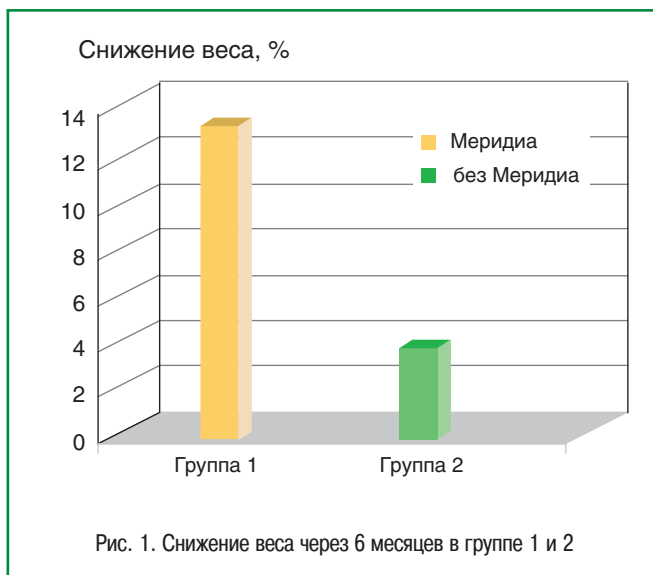


Рис. 1. Снижение веса через 6 месяцев в группе 1 и 2

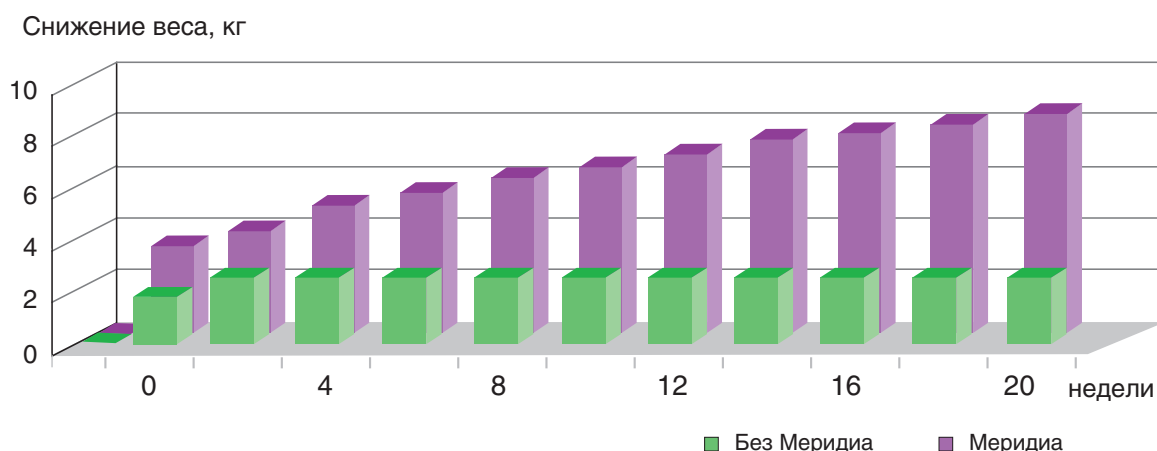


Рис. 2. Динамика снижения веса у пациентов 1 и 2 групп в течение 6 месяцев лечения

риодически пациентам удавалось проводить половые акты без использования стимулирующих препаратов.

У пациентов 2 группы, достигших снижения массы тела лишь на 2,5% от исходной, не отмечено статистически значимых улучшений показателей липидного обмена и артериального давления. Положительных сдвигов со стороны половой функции также не отмечалось.

При снижении веса содержание тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ожирением нормализуется, поэтому необходимость в дальнейшей гормональной терапии отпадает. Однако добиться выраженного снижения веса у мужчин без применения фармакотерапии, направленной на снижение массы тела достаточно сложно. Так, сравнение результатов 6-ти месячного курса лечения мужчин с ожирением показало гораздо лучшие результаты в группе, получающих препарат Меридиа. Нами было отмечено снижение веса через 6 месяцев от начала приема Меридиа в дозе 15 мг в среднем на 12,5%, в то время как у пациентов группы сравнения, не получающих Меридиа, снижение

массы тела за исследуемый период, составило в среднем лишь 3,5%. Причем на фоне приема Меридиа, снижение веса носило стабильный характер (в среднем 2% в месяц).

За наблюдаемый период приема Меридиа не выявлено серьезных побочных эффектов, 2 пациента отмечали незначительную сухость во рту, у одного пациента отмечалась незначительная тахикардия. Ни один из пациентов не прекратил приема препарата в связи с возникшими побочными эффектами.

Выводы

1. Для лечения ожирения у мужчин необходим комплексный подход.
2. В комплексном лечении мужчин с ожирением применение ГЗТ в сочетании с препаратами, способствующими снижению массы тела при ожирении, позволяет не только ускорить снижения веса, но и нормализовать половую функцию, что, в свою очередь, является дополнительным фактором мотивации к дальнейшему снижению массы тела.

Литература

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М., 2002.-312 с.
2. Эндокринология и метаболизм. Под редакцией Фелига Ф., Д. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А.Фромена, Москва. Медицина. 1985. Том 2. С. 259-309.
3. Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I. et al.// Sexual Function in Men Older Than 50 Years of Age: Results from the Health Professionals Follow-up Study// Ann Intern Med.-2003.-Vol. 139.-P. 161-168.
4. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction.// Urol Clin North Am.-1995.-Vol. 22.-P.699-709.
5. Berrios X., Koponen T., Huiguang T. et al. Distribution and prevalence of major risk factors of noncommunicable diseases in selected countries: the WHO Inter-Health Programme. // Bull World Health Organ.- 1997.-V.75(2).-P. 99-108.
6. Carbone D.J., Seftel A.D. Erectile dysfunction. Diagnosis and treatment in older men.// Geriatrics.-2002.-V.57, (9).-P. 18-24.
7. Chung W.S., Sohn J.H., Park Y.Y. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction?// Eur Urol.-1999-V.36(1)-P. 68-70.
8. Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. // J Urolog.-1994.-Vol. 151.-P.54-61.
9. Flegal K. M., Carroll M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000 // JAMA.-2002.-V.288.-P.1723-1727.
10. Gomula A. Hormone therapy in aging male. // Andrology and genital surgery.-2001.-Vol. 4.-P.34-39.
11. Imoberdorf R. Ballmer P.E. Obesity: principles of drug therapy. // Ther Umsch.-2000.-V. 57 (8).-P. 522-525.
12. Kastarinen M.J., Nissinen A.M., Vartiainen E.A. et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. // J Hypertens.-2000.-V.18(3).-P. 255-262.
13. Pietinen P., Vartiainen E., Mannisto S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992. //Int J Obes Relat Metab Disord.-1996.-V. 20(2).-P. 114-120.
14. Roemmich J.N. Alterations in body composition during adolescence.// Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.-1998.- Vol.5.-P.791-795.
15. Suter P.M., Vetter W. Drug therapy of obesity. Strategies for general practice.// Schweiz Rundsch Med Prax.-2000.-V.89 (14).-P.575-585.
16. Weiss D. How to help your patients lose weight: current therapy for obesity.// Cleve Clin J Med.-2000.-V. 67(10).- P. 739, 743-746, 749-754.
17. Williamson D.A., Perrin L.A. Behavioral therapy for obesity. // Endocrinol Metab Clin North Am.-1996.-V.25 (4)-P. 943-954.
18. Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Obesity.// N. Engl. J. Med.- 2002.-V. 346.-P. 591 - 602.

Эффективность использования метформина при нейроциркуляторной нестабильности у детей с ожирением

С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов, Б.Н. Яковлев

Кафедра педиатрии и курс эндокринологии
Тверской медицинской академии (ректор – проф. Б.Н. Давыдов)

Под нейроциркуляторной нестабильностью (НЦН, neurocirculatory instability, — термин принят Европейской Ассоциацией кардиологов в 1995 г.) понимают нарушение автономной регуляции сосудистого тонуса у подростков пре- и пубертатного периода. В зарубежной литературе им обозначают также автономную дисфункцию [1]. В отличие от нейроциркуляторной дистонии НЦН не характеризуется стойким отклонением сосудистого тонуса артериальной гипо- и гипертензией. Подъемы артериального давления (АД) при НЦН носят переменный характер, артериальная гипертензия может сменяться артериальной гипотензией. Такие перепады АД могут приводить к соматическим нарушениям, формированию специфического соматотипа, являются фактором риска возникновения обморочных состояний [1,3].

Ожирение характеризуется высокой распространенностью и сопровождается такими серьезными осложнениями, как нарушения углеводного, липидного обмена и патология сердечно-сосудистой системы. У детей при ожирении страдает вегетативная регуляция сердечного ритма и сосудистого тонуса, которые являются предикторами развития в будущем ишемической и гипертонической болезни, а в сочетании с нарушениями со стороны углеводного и липидного обмена являются компонентами метаболического синдрома [2]. Диагностика начальных стадий патологических состояний в настоящее время рассматривается как приоритетная задача клинической медицины. Осуществление этого становится возможным при использовании современных методов диагностики, а для НЦН использование бифункционального мониторирования сердечного ритма и АД (БМ СР и АД) [3].

Согласно современным представлениям, одним из факторов, вызывающих развитие кардиальных изменений при ожирении является феномен инсулинорезистентности. Использование лекарственных препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, может способствовать профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений ожирения [2,8]. Метформин уменьшает инсулинорезистентность, воздействуя на чувствительность как печени, так и периферических тканей (главным образом ске-

летной мускулатуры) [5,7]. Действие метформина направлено на клеточные мембраны с последующим изменением их проницаемости и формы белков [10]. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 1998) показало, что прием метформина не увеличивает вес, положительно влияет на углеводный и липидный обмен, значительно снижает риск развития микро- и макроангиопатий [9].

Цель исследования

Оценить эффективность метформина для коррекции НЦН у детей при ожирении по данным БМ СР и АД.

Материалы и методы

В исследование было включено 82 ребенка (39 мальчиков, 43 девочки) в возрасте 10-16 лет с различными степенями ожирения, которые наблюдались в эндокринологическом отделении ДГКБ № 2 г. Твери. Не включались пациенты с вторичными формами ожирения, сахарным диабетом типа 2, булимией, психическими расстройствами, были исключены органическая патология сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

На основании классификации ожирения Клиорина А.И. (1979), обследованные дети были разделены на три группы: 1 группа (n=26) — пациенты с I степенью ожирения (избыточная масса 15-29%), 2 группа (n=27) — пациенты со II степенью ожирения (избыточная масса 30-49%), 3 группа (n=29) — пациенты с III степенью ожирения (избыточная масса 50% и более).

Всем детям было проведено комплексное клинко-лабораторно-инструментальное обследование. Кроме стандартных методов всем пациентам было выполнено БМ СР и АД на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-4000АД» («Инкарт», Россия).

По данным временного (статистического) анализа вариабельности ритма сердца оценивались следующие показатели [4,6]:

- rMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов;
- pNN50(%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца и артериального давления у детей с ожирением

Показатель	Группа 1 n=26 (M±m)	Группа 2 n=27 (M±m)	Группа 3 n=29 (M±m)
RMSSDобщ	58,11±8,86	47,17±4,96 $p_1 < 0,05$	34,17±5,33 $p_2 < 0,01$
pNN50общ	27,27±4,12	21,92±3,83 $p_1 < 0,05$	13,92±2,67 $p_2 < 0,01$
KB систАДдн	11,81±1,95	10,08±1,15 $p_1 > 0,05$	14,67±1,14 $p_2 < 0,05$
KB систАДноч	8,07±1,07	9,7±1,47 $p_1 > 0,05$	14,81±2,42 $p_2 < 0,05$
KB диастАДдн	14,64±1,26	16,61±1,33 $p_1 > 0,05$	18,49±1,35 $p_2 < 0,05$
KB диастАДноч	10,14±0,92	12,12±1,06 $p_1 < 0,05$	15,51±2,42 $p_2 < 0,05$
СИ систАД	10,83±1,81	9,67±0,82 $p_1 > 0,05$	6,86±1,05 $p_2 < 0,05$
СИ диастАД	14,57±1,59	14,25±0,69 $p_1 > 0,05$	9,75±1,29 $p_2 < 0,05$

Примечание:

M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней;
 p – вероятность α-ошибки при сравнении выборочных средних
 с использованием t-критерия Стьюдента; p_1 – при сравнении показателей
 I группы и II группы, p_2 – при сравнении показателей I группы и III группы

Увеличение параметров временного анализа связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение с активацией симпатического тонуса.

По данным суточного мониторирования АД оценивались следующие показатели его вариабельности [3]:

- суточный индекс (СИ) – разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины;
- коэффициент вариации (KB) – отношение стандартного отклонения расчетной величины к ее среднему значению.

По результатам обследования была выделена группа детей (n=11) с синдромом инсулинорезистентности: абдоминальное ожирение, атерогенные изменения в биохимическом анализе крови, специфические изменения углеводного обмена. В группу включались дети, у которых ранее назначавшиеся диеты не стабилизировали основное заболевание.

Пациентам из данной группы было рекомендовано гипокалорийное дробное питание, сбалансированное по макронутриентам, с одновременным назначением метформина (Сиофор-500, «Berlin-Chemie») в дозировке 500 мг в сутки (однократный прием на ночь) в течение месяца.

После курса терапии детям, получавшим метформин, было повторно проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, в том числе БМ СР и АД.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel (версия 7.0). Распределение признаков было близко к нормальному.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных показало: дети с ожирением предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, низкую толерантность к физической нагрузке, головные боли. Характерно, что жалобы на избыточный вес предъявляли в основном родители обследуемых, а сами дети начинали испытывать дискомфорт по этому поводу лишь после начала пубертата.

При объективном обследовании общее состояние детей оценивалось как удовлетворительное или средней степени тяжести. Физическое развитие пациентов не соответствовало паспортному возрасту (за счет линейных показателей роста) и было дисгармоничным (за счет показателей массы тела).

При оценке вегетативного гомеостатизма у большинства детей определялись признаки вегетативной дисфункции разной направленности и степени выраженности. У 51 ребенка (62,2%) выявлялась симпатикотония, клиническими признаками которой были бледность и сухость кожных покровов, белый дермографизм, расширение зрачков. Ваготония определялась у 5 детей (6,1%). Клинически у них отмечались красный стойкий дермографизм, гиперемия лица – «игра вазомоторов», повышенная потливость, непереносимость транспорта. У 26 детей (31,7%) была эйтония.

Установлено, что с увеличением степени ожирения достоверно чаще регистрировалась симпатикотония ($p < 0,05$), реже эйтония и ваготония ($p < 0,05$).

Нормотоническая вегетативная реактивность, по данным кардиоинтервалографии, наблюдалась у 34 детей (41,5%). Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность выявлена у 40 детей (48,8%). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность – у 8 (9,8%). Таким образом, чем выше исходный вегетативный тонус, тем меньше резерв вегетативной реактивности, что соответствует основному закону вегетологии.

Анализ показателей вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования (табл. 1), отражающих чувствительность сердечно-сосудистой системы к парасимпатическим влияниям (pNN50) и функцию концентрации ритма (rMSSD), установил, что у пациентов с ожирением III степени они были достоверно меньше, чем у детей с I-II степени ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям.

При оценке данных циркадных колебаний АД, отражающих изменения вегетативной регуляции сосудистого тонуса, выявлено, что у детей и подростков с III степенью ожирения суточный индекс был достоверно ниже, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

Это свидетельствует об усилении симпатической регуляции сосудистого тонуса, возможно, обусловлен-

ного повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к прессорным воздействиям катехоламинов, что связано с повышенной функциональной активностью надпочечников на фоне ожирения [2,7].

Выявленные, по данным БМ СР и АД, изменения являются признаками НЦН и могут быть маркерами переходного состояния, трансформируемого в будущем в гипертоническую болезнь.

Во время приема метформина побочный эффект в виде тошноты отмечался у 1 ребенка. На фоне приема метформина пациентами отмечена лучшая толерантность к выполнению диетических рекомендаций. Масса тела детей, получавших метформин, не увеличилась, а у 2 детей уменьшилась в среднем на 1,5 кг.

При контрольном инструментальном обследовании детей с синдромом инсулинорезистентности, получавших в комплексной терапии основного заболевания метформин, по данным БМ СР и АД, отмечена положительная динамика основных показателей (табл. 2). Так выявлено достоверное увеличение значений $rMSSD_{общ}$ и $pNN50_{общ}$ после лечения ($p<0,05$), что свидетельствует о нормализующем влиянии метформина на вегетативный гомеостаз. Данное обстоятельство подтверждается достоверным снижением показателей, характеризующих суточные колебания систолического АД и диастолического АД ($p<0,05$). Кроме того, после назначения метформина суточный профиль АД претерпевал изменения с формированием типичного ночного снижения (тип «dipper»).

Это позволяет рекомендовать включение метформина в комплексную терапию у детей с ожирением и признаками НЦН для уменьшения риска развития гипертонической болезни.

Выводы

1. У детей с увеличением степени ожирения отмечается нарастание признаков НЦН: достоверное прогрессирующее снижение показателей variability ритма сердца ($pNN50$, $rMSSD$) и суточного индекса артериального давления одновременно с повышением коэффициента вариации систолического и диастолического артериального давления;

Таблица 2
Динамика показателей variability ритма сердца и артериального давления у детей с синдромом инсулинорезистентности ($n=11$, $M\pm m$)

Показатель	Исходные показатели	Показатели после курса метформина
$RMSSD_{общ}$	$41,23\pm 3,96$	$45,52\pm 4,11$ $p<0,05$
$pNN50_{общ}$	$21,65\pm 3,86$	$24,24\pm 4,31$ $p<0,05$
KB систАДдн	$15,84\pm 1,12$	$12,9\pm 1,15$ $p<0,05$
KB систАДноч	$19,5\pm 1,27$	$17\pm 1,35$ $p<0,05$
KB диастАДдн	$9,54\pm 1,24$	$8,3\pm 1,32$ $p<0,05$
KB диастАДноч	$10,9\pm 1,08$	$8,87\pm 0,92$ $p<0,05$
СИ систАД	$4,56\pm 1,28$	$10,46\pm 0,82$ $p<0,05$
СИ диастАД	$9,72\pm 1,56$	$11,12\pm 0,64$ $p<0,05$

Примечание: М – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней; p – вероятность α -ошибки при сравнении выборочных средних до и после лечения метформином с использованием t-критерия Стьюдента

2. НЦН при ожирении у детей свидетельствует о десинхронизации циркадной регуляции артериального давления, проявляющемся нарушением симметричных взаимоотношений между биоритмами, отражающими абсолютное или относительное преобладание симпатoadренальных влияний, что является предиктором формирования гипертонической болезни и метаболического синдрома в старшем возрасте;
3. При ожирении детям с признаками инсулинорезистентности в комплексную терапию основного заболевания необходимо включать метформин, который, способствуя нормализации метаболических нарушений, благоприятно влияет на суточный профиль СР и АД, уменьшая проявления НЦН.

Литература

1. Белозеров Ю.М., Ибрагимов М.С. Нейроциркуляторная нестабильность у подростков. - Томск. - 2004; с.125.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. - 2001. - №2(9). - с.56-60.
3. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. //Прилож. Рос. Вестник перинат. и педиатрии. – М.; 2000; с.25-28.
4. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. - М.: Медпрактика. - 2000; с. 49-64.
5. Aviles-Santa L., Binding J., Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-control trial. Ann. Intern. Med. 1999; 131:132-38.
6. Crawford M.H., Bernstein N., Deedwania P.C., DiMarco J.P. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34:912-48.
7. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 1999; 131:281-303.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. N. Eng. J. Med. 2002; 346:349-403.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Ann. Intern. Med. 1998; 128:165-75.
10. Wiernsperger N.F. Metformin: Intrinsic vasculoprotective properties. Diabetes Technology and Therapeutics 2000; 2(2):259-72.