

**Окороков Павел Леонидович**

**Адипокины и специфические шапероны при ожирении у детей**

(14.01.02 — Эндокринология)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
(Директор – академик РАН Дедов И.И.)

**Научный руководитель:**

**Петеркова Валентина Александровна**

Член.-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Щербакова Марина Юрьевна**

**доктор медицинских наук, профессор**

заведующая научно-консультативным отделением с педиатрической группой Клиники ФГБУ «Научно-исследовательский институт питания» РАМН

**Петряйкина Елена Ефимовна**

**доктор медицинских наук, профессор**

заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница»

**Ведущее учреждение:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета  
доктор медицинских наук, профессор

Суркова Елена Викторовна

# I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## 1.1. Введение. Актуальность темы

Ожирение является важнейшей медико-социальной проблемой. Особенно тревожным является увеличение распространенности данного заболевания в педиатрической популяции. По данным Департамента здравоохранения Москвы в начале 2013 года доля ожирения в структуре эндокринной патологии у детей превысила 30%. Сохраняется тенденция к увеличению частоты данного заболевания: в 2011 году заболеваемость составляла 387,1, а в 2012 году – 405,0 на 100 тыс. детей г. Москвы [Духарева О.В., 2013].

Ожирение, дебютировавшее в детском возрасте, часто сохраняется во взрослом состоянии и ассоциировано с различными метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистой патологией. В то же время многими исследователями показано, что развитие осложнений ожирения потенциально обратимо. В связи с этим важной задачей современного здравоохранения является раннее выявление осложненного ожирения среди детей и подростков для своевременного лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

Известно, что жировая ткань является источником адипокинов, принимающих участие в регуляции углеводного и жирового обмена, а также являющихся связующим звеном между ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Адипонектин – адипокин, в большом количестве секретируемый адипоцитами жировой ткани, уровень которого значительно снижается при ожирении. Эпидемиологические исследования у взрослых показывают, что снижение концентрации адипонектина в сыворотке является независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [Kumada M et al., 2003; Li S et al., 2009]. Адипоцитарный белок-переносчик жирных кислот (A-FABP – adipocyte fatty-acid-binding protein или FABP4) – недавно идентифицированный специфический шаперон – белок, облегчающий внутриклеточный транспорт и метаболизм липидов. Это основной цитоплазматический белок зрелых адипоцитов, циркулирующий в системном кровотоке, что позволяет рассматривать FABP4 в качестве адипокина. Повышение уровня FABP4 в сыворотке является независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [Doi M et al., 2011; Tso AW et al., 2007; Xu A et al., 2007]. Исследования FABP4 у детей немногочисленны и противоречивы. Таким образом, остается неясным, являются ли изменения уровней адипонектина и FABP4 в сыворотке крови маркерами метаболических нарушений в детской популяции.

В развитии осложнений ожирения важную роль играет не только общее количество жировой ткани, но и топографические особенности ее распределения. Так, например, висцеральное ожирение у взрослых ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем и сопровождается значимым снижением уровня адипонектина. Взаимосвязи между особенностями композиционного состава тела и уровнями адипонектина и FABP4 у детей с ожирением в настоящее время изучены недостаточно.

## **1.2. Цель исследования**

Определение уровней FABP4 и адипонектина у подростков, изучение их взаимосвязи с особенностями композиционного состава тела и различными метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

## **1.3. Задачи исследования**

1. Определить уровни FABP4 и адипонектина в сыворотке у подростков с ожирением и нормальной массой тела, оценить их взаимосвязь с полом, степенью ожирения и стадией полового развития.
2. Изучить изменения концентрации FABP4 и адипонектина в сыворотке при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с ожирением.
3. Исследовать особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением и оценить их взаимосвязи с уровнями FABP4 и адипонектина в сыворотке крови.
4. Изучить особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с ожирением.

## **1.4. Научная новизна исследования**

Впервые в России исследован уровень FABP4 в сыворотке крови у подростков с ожирением и нормальной массой тела, определен характер его взаимосвязи с уровнем адипонектина, особенностями композиционного состава тела и метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

Продемонстрирована ассоциация FABP4 со значением инсулиногенного индекса у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе. Впервые выявлена взаимосвязь между уровнем FABP4 в сыворотке и средним значением пульсового давления у мальчиков с ожирением, осложненным артериальной гипертензией.

Впервые проведено изучение особенностей распределения жировой ткани у подростков с ожирением по данным МРТ и исследована их взаимосвязь с метаболическими нарушениями.

### **1.5. Практическая значимость исследования**

Получены данные о более высоком уровне FАВР4 в сыворотке у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками и его увеличении при прогрессировании ожирения. Выявлены половые различия в уровнях FАВР4 у подростков с ожирением. Продемонстрировано снижение сывороточной концентрации адипонектина у мальчиков с ожирением при прогрессировании ожирения, ассоциированное с увеличением количества висцеральной жировой ткани. Выявлена положительная взаимосвязь между количеством подкожной жировой ткани и содержанием FАВР4 в сыворотке у девочек с ожирением.

Определены значения FАВР4 и адипонектина в сыворотке, ассоциированные с более высокой частотой метаболических нарушений независимо от степени ожирения и его длительности.

Исследованы особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением. Показано, что у мальчиков преобладает висцеральное отложение жировой ткани, а у девочек – подкожное. Выявлена четкая взаимосвязь висцерального ожирения с различными метаболическими нарушениями и показано, что степень ожирения не отражает наличие осложнений ожирения у подростков.

Продемонстрировано, что окружность талии у детей с ожирением в большей степени характеризует динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.

Проведение суточного мониторирования артериального давления показано всем подросткам с ожирением и артериальной гипертензией, диагностированной на основании офисных измерений АД, для предотвращения гипердиагностики.

### **1.6. Положения, выносимые на защиту**

1. Уровень FАВР4 в сыворотке крови повышен у подростков с ожирением, по сравнению со здоровыми сверстниками, имеет половые различия и не зависит от стадии пубертата.
2. У мальчиков уровень адипонектина в сыворотке крови отрицательно коррелируется с количеством висцеральной жировой ткани и прогрессивно снижается при увеличении степени ожирения. Концентрация FАВР4 сыворотки у девочек положительно коррелируется с количеством подкожной жировой ткани и значимо возрастает при увеличении степени ожирения.
3. Окружность талии не является маркером висцерального ожирения у подростков.

4. Количество висцеральной жировой ткани  $> 84 \text{ см}^2$  оцененное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне L4-L5, может рассматриваться как критерий осложненного ожирения у подростков.
5. Повышение уровня FАВР4 и снижение адипонектина в сыворотке крови отражают суммарные метаболические риски у подростков с ожирением. Снижение сывороточного адипонектина  $< 8,8 \text{ мкг/мл}$  в сочетании с повышением FАВР4  $> 29,3 \text{ нг/мл}$  ассоциировано с инсулинорезистентностью и дислипидемией у подростков, независимо от степени ожирения и его длительности.

### **1.7. Внедрение результатов работы в практику**

Результаты работы внедрены в клиническую практику Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, консультативно-диагностического отделения ФГБУ «ЦДКБ» ФМБА.

### **1.8. Апробация работы и публикации**

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены 26 декабря 2013 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Материалы и основные положения диссертации доложены на 23 съезде Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (Милан, 2013), 9 съезде Европейского Общества Детских Эндокринологом (Милан, 2013), международном конгрессе "Питание и здоровье" (Москва, 2013).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

### **1.9. Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя списка литературы, который содержит 8 отечественных и 193 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 28 рисунками.

## II. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2.1. Материалы исследования:

Всего в исследование включено 154 ребенка. С целью определения уровней FАВР4 и адипонектина в сыворотке крови и скрининга ассоциированных с ожирением метаболических нарушений, обследовано 130 подростков с конституционально-экзогенным ожирением. Группу контроля составили 24 здоровых подростка (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп

	Ожирение	Контрольная группа	P
Количество пациентов	130	24	
Возраст, годы	15,1 [14,3; 16,1]	15,8 [15,0; 17,2]	>0,05
Пол, м/д	77/53	15/9	>0,05
Половое развитие:			
Таннер 2–3 (II)	33 (60 %)	-	-
Таннер 4–5 (III)	97 (40 %)	24 (100 %)	<0,0001
Рост, см	168,9 [162,3; 176,2]	172 [165,4; 179,5]	>0,05
SDS роста	0,75 [-0,16; 1,68]	0,5 [0,17; 0,77]	>0,05
Вес, кг	93,6 [82,8; 110,4]	58,0 [52,5; 70,4]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 [30,1; 35,6]	20,9 [18,6; 23,0]	<0,0001
SDS ИМТ	2,96 [2,6; 3,2]	0,18 [-0,6; 0,84]	<0,0001

В исследование не включались дети с вторичным ожирением, сахарным диабетом, тяжелой сопутствующей патологией, а также получавшие медикаментозную терапию (препараты орлистата, метформина).

Для оценки композиционного состава тела и особенностей распределения интраабдоминальной жировой ткани у 55 подростков с ожирением (32 мальчика, 23 девочки), 15,2 [14,3; 16,0] лет, SDS ИМТ 2,8 [2,4; 3,2] был проведен биоимпедансный анализ состава тела и МРТ абдоминальной области.

### 2.2. Методы исследования:

Общеклиническое обследование пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ (директор – член-корр. РАМН, проф. Петеркова В.А.) и включало

в себя измерение следующих антропометрических показателей: роста, веса, окружности талии. Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста и оценивалась в стандартных отклонениях от среднего (SDS – standard deviation score). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м<sup>2</sup>). ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Диагностическим критерием ожирения был принят SDS ИМТ > 2,0 (ВОЗ, 2007). Степень ожирения определялась на основании критериев, представленных в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей (Москва, 2014). Оценка полового развития проводилась согласно классификации Tanner.

**Гормональные исследования** проводились в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. – проф. Гончаров Н.П.) и включали определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммунохемилюминисцентным методом на аппарате «Elecsys 2010», Roche, Германия, адипонектина (методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human Adiponectin ELISA, фирмы Bio Vendor, Czech Republic) и FABP4 (методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human FABP4 ELISA, фирмы Bio Vendor, Czech Republic).

Определение липидного спектра крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и глюкозы проводилось в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (рук. – Ильин А.В.) ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) Атерогенность сыворотки оценивалась согласно рекомендациям Национальной программы по холестерину – The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРИИ) и критериям Международной диабетической федерации 2007 года.

Состояние углеводного обмена оценивали по данным стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Интерпретация проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в венозной плазме натощак < 6,1 ммоль/л; глюкоза венозной плазмы на 120 минуте ОГТТ < 7,8 ммоль/л.

Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитаны индексы НОМА-IR и Matsuda; ранняя фаза секреции инсулина оценивалась с помощью инсулиногенного индекса (ИГИ).

$$\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ} \times \text{Гл}0) / 22,5;$$

$$\text{ISI Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{ИРИ} \times \text{Гл}0 \times \text{ИРИ сред} \times \text{Гл сред});}$$

$$\text{ИГИ} = (\text{ИРИ}_{30} - \text{ИРИ}0) / (\text{Гл}_{30} - \text{Гл}0) \times 0,0555.$$



где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл – глюкоза, ммоль/л. ИРИ0, Гл0 – инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ30, Гл30 – инсулин и глюкоза на 30 минуте ОГТТ; ИРИ сред., Гл сред – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости** проводили по общепринятой методике в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – к.м.н. Солдатова Т.В.) Гепатомегалия с повышением эхогенности паренхимы печени (относительно почки) и ослабление сосудистого рисунка расценивались в качестве эхографических критериев жирового гепатоза.

Оценку композиционного состава тела проводили с помощью **биоимпедансного анализа** на аппарате «Tanita BC-418MA», Япония.

Для оценки площади висцеральной (ВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани проводилась **магнитно-резонансная томография абдоминальной области** на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1,0 Тесла в отделении магнитно-резонансной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н. Воронцов А.В.). Исследование проводилось в T1- взвешенном режиме на уровне межпозвоночного диска L4-L5.

Диагноз **артериальной гипертензии** устанавливался согласно рекомендациям, разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (2009). Всем пациентам с выявленной артериальной гипертензией, не получающим гипотензивной терапии, проводилось суточное мониторирование артериального давления (МДП-НС-02С, “ДМС Передовые технологии”) с расчетом следующих параметров: среднее значение систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления; пульсовое давление в течение суток; индекс времени артериальной гипертензии САД и ДАД; суточный индекс (степень ночного снижения артериального давления).

Диагноз осложненного ожирения у подростков устанавливался при наличии сочетания не менее 2-х из следующих метаболических нарушений: 1) уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; 2) уровень ЛПВП  $\leq 1,03$  ммоль/л у мальчиков;  $\leq 1,29$  ммоль/л у девочек; 3) уровень общего холестерина  $\geq 5,2$  ммоль/л; 4) наличие артериальной гипертензии; 5) нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе; 6) инсулинорезистентность (значение индекса Matsuda  $< 2,6$ ).

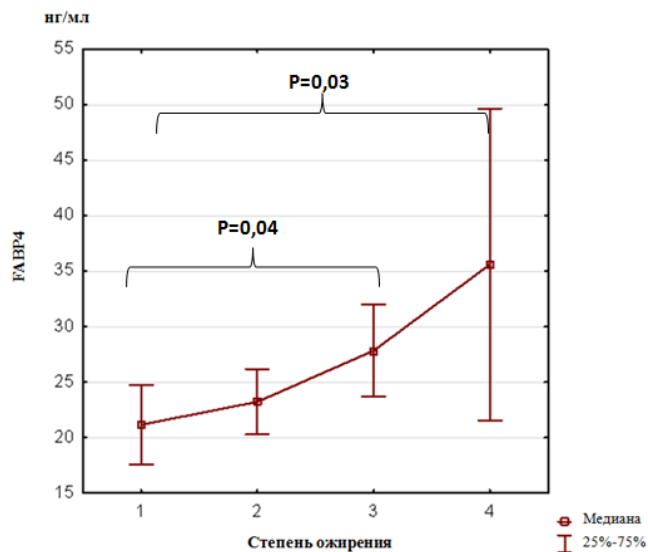
**2.3. Статистическая обработка** проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 8.0). Все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов – Me [X1/4; X3/4]. Статистическая обработка полученных

результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для оценки достоверности отличий количественных признаков между изучаемыми группами пациентов использовался критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса, с последующим сравнением групп методом множественных парных сравнений. Для оценки достоверности отличий качественных признаков между изучаемыми группами проводился анализ таблиц сопряженности с расчетом  $\chi^2$  (хи-квадрата). Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали  $\leq 0,05$ .

### III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Уровни FABP4 и адипонектина сыворотки крови у подростков

Концентрация FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением составила 25,5 [15,9-30,8] нг/мл и была статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ), чем в группе детей с нормальным весом - 8,2 [6,3-10,2] нг/мл;  $p < 0,0001$ . Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с ожирением составила 10,8 [8,4-13,1] мкг/мл и была статистически значимо ниже по сравнению с группой подростков без ожирения - 17,4 [14,1-19,2] мкг/мл;  $p < 0,0001$ . При проведении дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия в уровнях FABP4 между группами детей с различной степенью ожирения (рис.1). Концентрация адипонектина в сыворотке не зависела от степени ожирения.



**Рисунок 1. Уровень FABP4 в сыворотке крови в зависимости от степени ожирения.**

У девочек с ожирением отмечался более высокий уровень FABP4 - 27,8 [19,6-31,7] нг/мл по сравнению с мальчиками - 24,0 [15,1-29,7] нг/мл ( $p = 0,03$ ) при сопоставимых показателях SDS ИМТ. При анализе данных отдельно для групп с нормальным весом и

ожирением не было выявлено половых различий в содержании адипонектина сыворотки крови. При оценке влияния стадии пубертата на значения адипонектина и FABP4 у подростков с ожирением не выявлено ассоциаций между уровнями исследуемых адипокинов и стадией полового развития при сопоставимых SDS ИМТ (табл. 2).

**Таблица 2**

**Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением в зависимости от стадии полового развития по Таннеру**

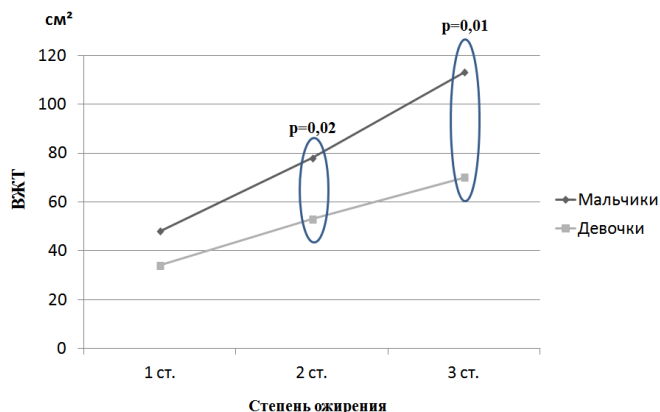
	<b>Таннер 2-3</b>	<b>Таннер 4-5</b>	<b>p</b>
<b>Количество пациентов</b>	33	97	
<b>SDS ИМТ</b>	2,9 [2,6;3,2]	3,0 [2,6;3,4]	>0,05
<b>FABP4, нг/мл</b>	22,6 [17,7;32,8]	23,5 [15,3;30,4]	>0,05
<b>Адипонектин, мкг/мл</b>	10,5 [8,9;12,8]	10,8 [8,3;13,1]	>0,05

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь FABP4 в сыворотке с SDS ИМТ ( $r= 0,54$ ;  $p<0,01$ ), ОТ ( $r= 0,42$ ;  $p<0,01$ ) и отрицательную – с уровнем адипонектина ( $r= -0,51$ ;  $p<0,05$ ). Следует отметить, что концентрация адипонектина сыворотки не зависела от степени ожирения, что свидетельствует о возможном влиянии особенностей состава тела и топографии жировой ткани на уровни адипокинов в сыворотке крови.

**3.2. Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением и их связь с уровнями FABP4 и адипонектина.**

По данным биоимпедансометрии, процентное содержание жировой ткани в организме («жировой коэффициент») у мальчиков с ожирением составило 33,8% [27,8-39,8], у девочек же относительное содержание жировой массы было статистически значимо выше – 40,2% [34,1-44,3] ( $p=0,002$ ). При проведении МРТ выявлены разнонаправленные изменения висцерального и подкожного жировых депо у подростков с ожирением. У мальчиков средняя площадь ВЖТ составила 88 [53-119] см<sup>2</sup>, что значимо превышало данный показатель у девочек (62 [43-77] см<sup>2</sup>;  $p=0,03$ ) несмотря на то, что исследуемые группы были сопоставимы по SDS ИМТ и возрасту. Подкожная жировая ткань преобладала у девочек по сравнению с мальчиками (352 [287-410] см<sup>2</sup> vs 285 [213-344] см<sup>2</sup>;  $p=0,04$ ).

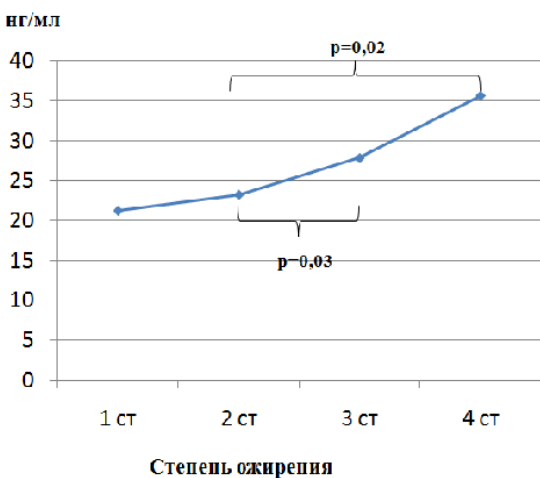
Увеличение SDS ИМТ у мальчиков сопровождалось статистически значимо большим увеличением площади висцеральной жировой ткани, чем у девочек (рис.2).



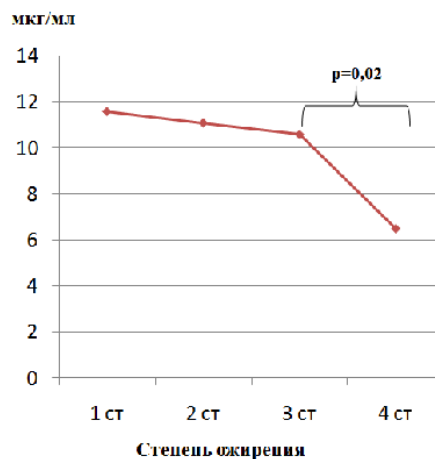
**Рисунок 2. Динамика ВЖТ при прогрессировании ожирения у подростков в зависимости от пола**

Дисперсионный анализ показал, что при прогрессировании ожирения значимое увеличение количества ПЖТ характерно как для мальчиков ( $p=0,001$ ), так и для девочек ( $p=0,001$ ). При этом анализ данных отдельно у мальчиков и девочек не выявил половых различий в количестве подкожной жировой ткани при различных степенях ожирения.

В обследованной нами группе уровень FABP4 в сыворотке у девочек составил 23,6 [14,7-31,1] нг/мл и был статистически значимо выше по сравнению с мальчиками (16,8 [12,5-27,5] нг/мл;  $p=0,02$ ). Дисперсионный анализ выявил достоверное повышение FABP4 сыворотки крови при увеличении SDS ИМТ (рис. 3).



Динамика FABP4 в сыворотке при прогрессировании ожирения у девочек



Динамика уровня адипонектина в сыворотке при прогрессировании ожирения у мальчиков

**Рисунок 3. Динамика уровней адипонектина и FABP4 в сыворотке крови в зависимости от пола при прогрессировании ожирения.**

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь FABP4 у девочек с жировым коэффициентом ( $r=0,55$ ;  $p<0,01$ ) и количеством подкожной жировой ткани ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ).

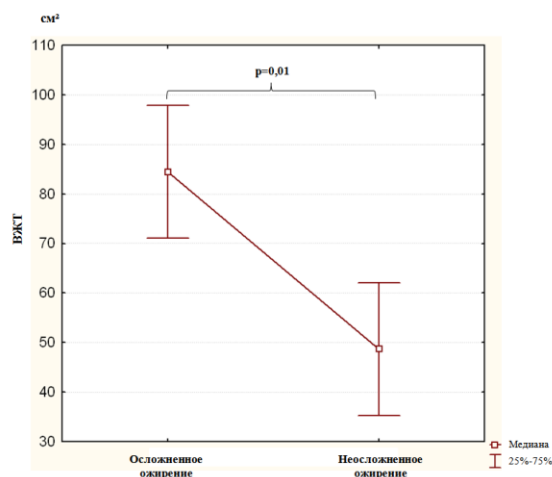
Тенденция к снижению уровня адипонектина при прогрессировании ожирения, выявленная у девочек, не достигла статистической значимости ( $p=0,08$ ).

Дисперсионный анализ у мальчиков показал прогрессивное снижение сывороточной концентрации адипонектина при увеличении степени ожирения (рис. 3). Тенденция к повышению FABP4 в данной группе не достигла статистической значимости. При проведении корреляционного анализа у мальчиков выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина сыворотки и количеством ВЖТ ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ )

Таким образом, у мальчиков прогрессирование ожирения сопровождается увеличением количества висцеральной жировой ткани и ассоциировано со снижением уровня адипонектина сыворотки крови. У девочек при повышении SDS ИМТ отмечается преимущественное увеличение подкожного жирового депо, связанное с повышением концентрации FABP4 в сыворотке крови.

### 3.3. Уровни FABP4, адипонектина и висцеральная жировая ткань у подростков с осложненным и неосложненным ожирением.

Уровень FABP4 сыворотки в группе осложненного ожирения составил 26,6 [16,2-31,7] нг/мл и был статистически значимо выше, чем в группе детей с ожирением без метаболических нарушений - 21,3 [13,7-27,5] нг/мл;  $p = 0,03$ . Несмотря на сопоставимую половозрастную структуру выявлена тенденция к снижению концентрации адипонектина у подростков с осложненным ожирением (10,2 [8,0-13,0] мкг/мл), по сравнению с неосложненным (11,8 [9,9-14,5] мкг/мл), которая не достигла статистической значимости ( $p = 0,07$ ). У подростков с осложненным ожирением среднее количество ВЖТ составило 84 см<sup>2</sup> и значимо превышало аналогичный показатель в группе без метаболических нарушений (рис. 4).



**Рисунок 4. Количество висцеральной жировой ткани и подростков с ожирением в зависимости от наличия осложнений.**

Полученные данные позволили предположить, что висцеральное ожирение принимает участие в развитии метаболических нарушений уже в подростковом возрасте.

### 3.4. Висцеральное ожирение и развитие метаболических нарушений у подростков.

Для дальнейшего изучения влияния висцерального ожирения на развитие метаболических нарушений, нами был выбран порог отсечения, равный 84 см<sup>2</sup> и являющийся медианой ВЖТ для группы подростков с осложненным ожирением. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 3. В группе висцерального ожирения преобладали мальчики, что может быть связано с большим количеством ВЖТ у лиц мужского пола.

Таблица 3

Клиническая характеристика групп «висцерального» и «подкожного» ожирения

Показатель	Висцеральное «+»	Висцеральное «-»	P
Возраст, годы	15,5 [14,3-16,3]	15,2 [14,0-15,8]	>0,05
Пол: м/д	15/5	17/18	<0,05
SDS ИМТ	3,1 [2,9-3,2]	2,9 [2,7-3,1]	>0,05
ОТ	110 [107-115]	107 [101-112]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	39,8 [37,8-43,4]	34,6 [32,1-43,5]	>0,05
ВЖТ, см <sup>2</sup> *	113 [91-127]	56 [41-66]	<0,01
ПЖТ, см <sup>2</sup> *	344 [313-383]	282 [226-342]	>0,05

\* - исследование проведено на выборке 55 человек

Уровень адипонектина в группе «висцерального» ожирения был статистически значимо ниже по сравнению с группой «подкожного» ожирения (рис.5).

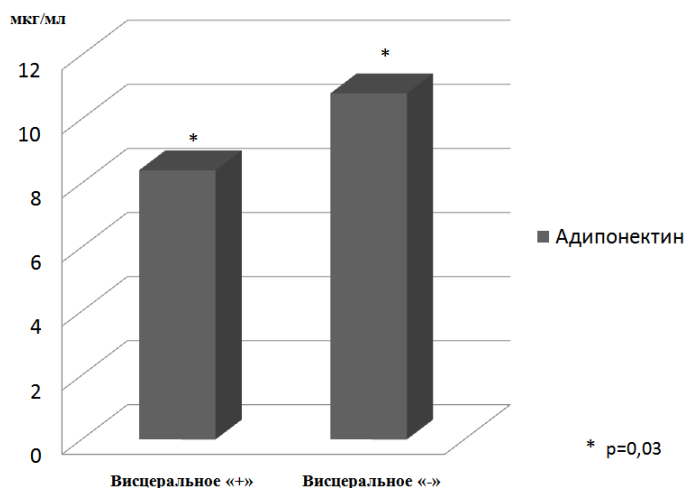


Рисунок 5. Уровни адипонектина сыворотки крови в зависимости от наличия висцерального ожирения

Корреляционный анализ также продемонстрировал отрицательную взаимосвязь между количеством ВЖТ и уровнем адипонектина сыворотки ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Концентрация FАВР4 в исследуемых группах была сопоставима (32,2 [22,6-37,6] vs 27,2 [15,9-32,2] нг/мл; p=0,15).

При оценке метаболических нарушений у подростков с «висцеральным» ожирением выявлены неблагоприятные изменения метаболического профиля (табл. 4).

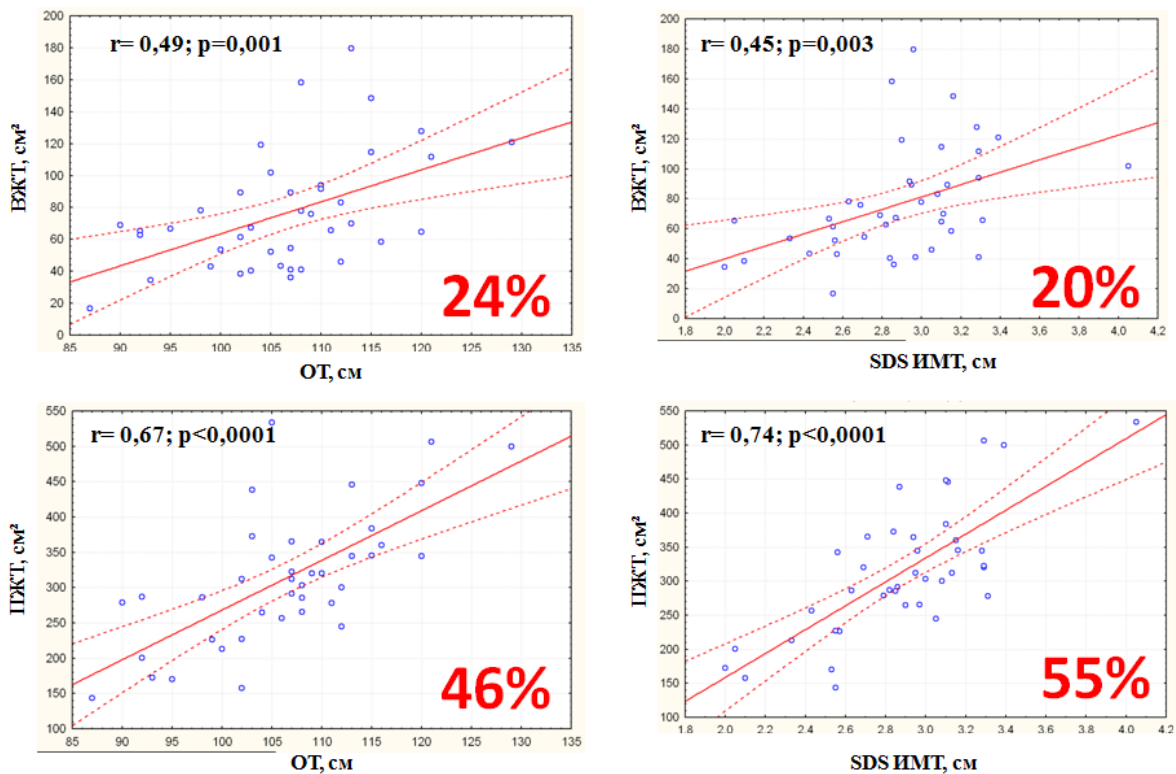
**Таблица 4**

**Метаболические нарушения у подростков с висцеральным ожирением**

Показатель	Висцеральное «+»	Висцеральное «-»	P
Холестерин, ммоль/л	4,6 [4,3-4,9]	4,3 [3,6-4,6]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,96-1,1]	0,98 [0,85-1,15]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,7-3,1]	2,7 [2,2-3,0]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 [0,9-1,9]	1,0 [0,8-1,5]	<b>&lt;0,05</b>
АЛТ Ед/л	27 [19-32]	17 [13-21]	<b>&lt;0,01</b>
Глюкоза 0 минута, ммоль/л	4,6 [4,3-4,8]	4,7 [4,3-5,0]	>0,05
Глюкоза 120 минута, ммоль/л	7,1 [6,1-8,0]	6,2 [6,0-6,8]	<b>&lt;0,05</b>
НОМА	3,3 [2,6-4,6]	4,3 [2,9-8,7]	<b>&lt;0,05</b>
Matsuda	2,1 [0,9-2,8]	3,1 [2,0-3,7]	<b>&lt;0,05</b>
САД, мм.рт.ст.	122,5 [115-130]	110 [105-120]	<b>&lt;0,05</b>
ДАД, мм.рт.ст	75 [70-85]	70[60-80]	>0,05

**3.5. Значение окружности талии в оценке висцерального ожирения у подростков.**

В проведенном нами исследовании показано, что значение окружности талии у пациентов с «висцеральным» и «подкожным» ожирением значимо не отличались: 110 [107-115] vs 107[101-112]; p=0,67. Анализ взаимосвязей между окружностью талии, SDS ИМТ и интраабдоминальными жировыми депо у подростков с ожирением позволил установить, что величина ОТ коррелируется как с количеством висцеральной (r= 0,49; p=0,001), так и подкожной жировой ткани (r= 0,67; p<0,0001) (рис. 6). При этом данный показатель отражает лишь 24% вариабельности ВЖТ, и 46% вариабельности ПЖТ у подростков с ожирением.



**Рисунок 6. Корреляционные взаимосвязи количества висцеральной и подкожной жировой ткани с ОТ и SDS ИМТ у подростков с ожирением.**

Таким образом, было показано, что количество висцеральной жировой ткани более 84 см<sup>2</sup>, определенное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне межпозвоночного диска L4-L5 ассоциировано с гипoadипонектиемией и неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением. Окружность талии у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, но не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.

### **3.6. Взаимосвязь уровней FABP4 и адипонектина с метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.**

#### **3.6.1. Оценка уровней FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью.**

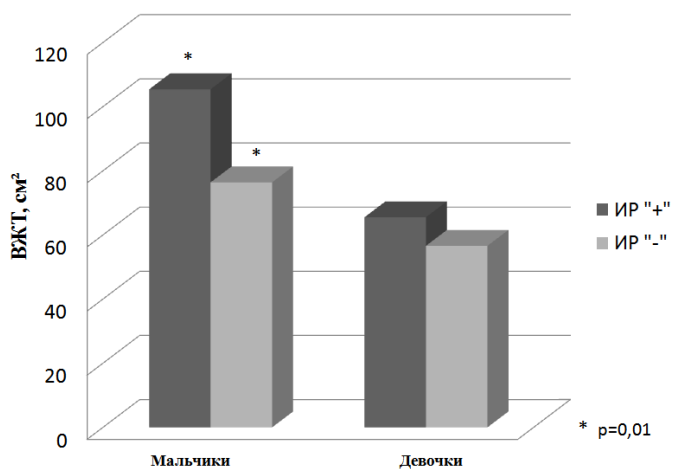
Концентрация FABP4 сыворотки в группе подростков с ИР составила 23,7 [16,4-31,7] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей с нормальной чувствительностью к инсулину (21,1 [14,8-29,5; p=0,46] нг/мл). Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязей между FABP4 и индексами НОМА и Matsuda.

Концентрация адипонектина была значимо снижена в группе подростков с ожирением, осложненным ИР (9,9 [8,0-12,6] мкг/мл vs 11,7 [9,2-13,4] мкг/мл; p=0,03). Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь адипонектина сыворотки со средним уровнем инсулина в ходе ОГТТ (r= -0,4; p<0,05) и положительную – с индексом Matsuda (r= 0,26;



$p < 0,05$ ). При анализе в зависимости от пола, только у мальчиков сохранялись достоверные различия в уровнях адипонектина в зависимости от наличия ИР (9,1 [8,3-11,5] мкг/мл vs 11,7 [9,9-13,1] мкг/мл;  $p = 0,02$ ), в то время как у девочек данная взаимосвязь теряла свою статистическую значимость.

Количественная оценка ВЖТ выявила значимые различия в данном показателе у мальчиков с ИР, но не у девочек (рис. 7).



**Рисунок 7. Количество ВЖТ у подростков в зависимости от пола и наличия инсулинорезистентности.**

Таким образом, в нашем исследовании уровень FABP4 сыворотки не коррелировался с наличием ИР у подростков с ожирением. Инсулинорезистентность у мальчиков с ожирением ассоциирована со снижением уровня адипонектина сыворотки и увеличением количества висцеральной жировой ткани, в то время как у девочек развитие ИР при ожирении не сопровождалось гипoadипонектиемей и увеличением висцерального жирового депо.

### **3.6.2 Оценка уровней FABP4 и адипонектина у подростков с неалкогольной жировой болезнью печени.**

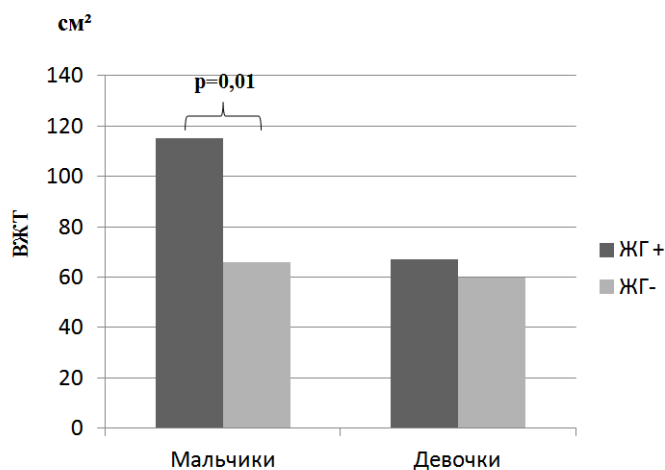
Концентрация FABP4 сыворотки в группе подростков с жировым гепатозом составила 28,6 [16,5-34,2] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей без патологии печени (27,9 [20,7-31,1] нг/мл). Уровни адипонектина в исследуемых группах также были сопоставимы (9,0 [8,1-11,6] мкг/мл vs 10,5 [8,0-12,5] мкг/мл;  $p = 0,12$ ).

При оценке FABP4 и адипонектина в зависимости от пола выявлено снижение уровня адипонектина сыворотки у мальчиков с жировым гепатозом - 8,2 [6,1-10,5] мкг/мл vs 11,4 [8,6-11,9] мкг/мл;  $p = 0,03$ . У девочек подобных закономерностей отмечено не было (10,3 [8,5-12,1] мкг/мл vs 10,3 [9,1-11,6] мкг/мл;  $p = 0,78$ ). Концентрация FABP4 в исследуемых группах в зависимости от пола значимо не отличалась.

Проведение корреляционного анализа в группе НАЖБП выявило отрицательную взаимосвязь адипонектина в сыворотке с количеством ВЖТ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,01$ ) и индексом

Matsuda ( $r= 0,23$ ;  $p<0,01$ ), что указывает участие висцерального ожирения в развитии ИР и гипoadипонектинемии при жировом гепатозе.

У подростков с НАЖБП выявлено достоверное повышение количества ВЖТ (90 [64; 115]  $\text{cm}^2$ ) по сравнению с группой без патологии печени (65 [46; 80]  $\text{cm}^2$ ;  $p=0,03$ ). Однако, при количественной оценке ВЖТ в зависимости от пола, достоверные различия сохраняются только у мальчиков (рис. 8).



**Рисунок 8. Количество ВЖТ у подростков в зависимости от пола и наличия жирового гепатоза.**

Развитие НАЖБП ассоциировано с различными метаболическими нарушениями. По результатам нашего исследования наличие жирового гепатоза у подростков с ожирением ассоциировано с достоверным снижением индекса Matsuda (2,1 [1,4-2,9] vs 2,7 [1,9-3,8];  $p=0,02$ ) и повышением уровня АЛТ (28 [18;33] vs 18 [15;23];  $p=0,04$ ) по сравнению с группой детей без патологии печени. При оценке липидного спектра в исследуемой когорте пациентов наличие НАЖБП ассоциировано с более высокими уровнями ТГ сыворотки (1,44[0,9;1,8] vs 1,1[0,9;1,4];  $p=0,02$ ) при сопоставимых значениях холестерина, ЛПНП и ЛПВП.

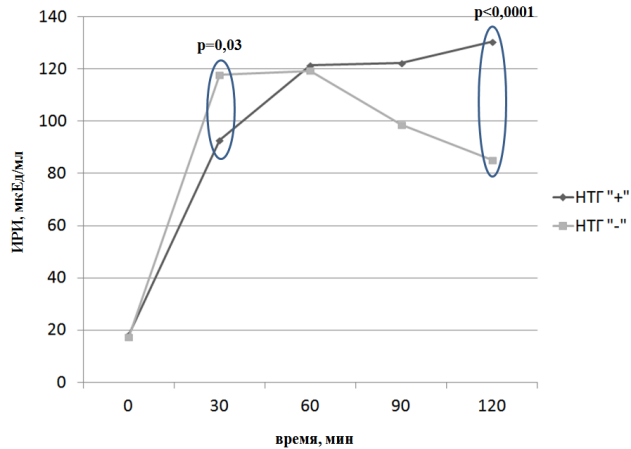
Таким образом, по результатам проведенного исследования у мальчиков с ожирением, осложненным НАЖБП, выявлено значимое снижение концентрации адипонектина сыворотки, ассоциированное с инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Уровень FАВР4 сыворотки не связан с наличием инсулинорезистентности у подростков с ожирением, осложненным жировым гепатозом.

### **3.6.3 Уровни FАВР4 и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе.**

Концентрация FАВР4 сыворотки в группе подростков с НТГ составила 24,4 [8,4-13,7] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей без нарушений углеводного обмена (22,8 [15,3-31,4] нг/мл;  $p=0,67$ ). Уровни адипонектина в исследуемых группах также были сопоставимы (10,8 [8,4-13,7] мкг/мл vs 10,7 [8,3-12,9] мкг/мл;  $p=0,87$ ). При оценке

концентраций исследуемых адипокинов в зависимости от пола не выявлено значимых различий.

При анализе показателей стимулированной секреции инсулина в ходе ОГТТ (рис. 9) у подростков с НТГ отмечался отсроченный пик секреции инсулина. Кроме того, у детей с НТГ выявлен более низкий уровень ИРИ на 30 минуте ОГТТ по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена ( $p=0,03$ ).



**Рисунок 9. Динамика ИРИ при проведении ОГТТ у подростков с ожирением в зависимости от наличия нарушения толерантности к глюкозе.**

Полученные данные косвенно свидетельствуют о снижении секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у пациентов с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе. В связи с этим, для оценки ранней фазы секреции инсулина проведен расчет инсулиногенного индекса (ИГИ). Выявлено, что у пациентов с НТГ отмечается значимое снижение ИГИ по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена (1,5 [0,8-2,1] vs 2,1 [1,3-2,9];  $p=0,02$ ) независимо от пола и SDS ИМТ.

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи инсулиногенного индекса с уровнем FABP4 сыворотки, которая была статистически значимой лишь в группе с НТГ ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Концентрация адипонектина же не коррелировалась с ИГИ у детей с ожирением, осложненным НТГ.

Таким образом, для подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе, характерно снижение ИГИ, не зависящее от пола и SDS ИМТ и ассоциированное с повышением уровня FABP4 сыворотки. Повышение FABP4 сыворотки может рассматриваться в качестве биомаркера снижения ранней фазы инсулиновой секреции у пациентов с НТГ и являться предиктором развития СД 2 типа во взрослом состоянии.

### 3.6.4. Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением и артериальной гипертензией

Для сравнительного анализа уровней FABP4 и адипонектина при артериальной гипертензии у подростков с ожирением, всем детям из исследуемой когорты проводилось трехкратное офисное измерение АД для диагностики артериальной гипертензии. По выбранным критериям у 29 подростков была диагностирована АГ. Всем пациентам с данным диагнозом проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), по результатам которого артериальная гипертензия (стабильная и лабильная) была подтверждена у 15 подростков (14 мальчиков и 1 девочка), а у 14 детей отмечалась гипертония «белого халата» и различные варианты нарушения суточного ритма АД. Контрольную группу составили 33 подростка с ожирением без АГ, сопоставимые с исследуемой по полу, возрасту и SDS ИМТ.

Уровни FABP4 (19,7 [15,1;27,5] нг/мл) и адипонектина сыворотки (10,1[8,3;11,8] мкг/мл) в группе АГ были сопоставимы с группой нормотензивных подростков (21,7 [16,3;29,5] нг/мл и 11,0[7,8;13,1] мкг/мл соответственно).

При оценке параметров СМАД (табл.5) у пациентов с АГ выявлено значительное повышение средних показателей САД ( $p=0,001$ ), ДАД ( $p=0,01$ ), индексов нагрузки давлением и среднего пульсового АД ( $p=0,002$ ).

**Таблица 5**

**Параметры СМАД у подростков с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии**

	АГ «+»	АГ «-»	P
<b>Количество пациентов</b>	15	14	
<b>Возраст, годы</b>	15,8 [15,3; 16,3]	15,6 [15,1; 16,3]	>0,05
<b>Пол, м/д</b>	14/1	9/5	>0,05
<b>Рост, см</b>	174,3 [169,6; 178,4]	170,8 [167,8; 175,7]	>0,05
<b>Вес, кг</b>	104 [95; 117]	98 [90; 107]	>0,05
<b>Среднее САД общее, мм.рт.ст.</b>	138,1 [134,5; 140,7]	116,2 [109,7; 123,8]	<0,05
<b>Среднее ДАД общее, мм.рт.ст.</b>	75,8 [67,7; 79,9]	64,1 [62,1; 71,2]	<0,05
<b>Пульсовое давление среднее, мм.рт.ст.</b>	57,4 [55,6; 65,6]	48,1 [46,7; 52,7]	<0,05
<b>Степень ночного снижения АД, %</b>	12,0 [10,5; 14,5]	14,5 [12,7; 15,1]	>0,05
<b>Индекс времени гипертонии САД общий, %</b>	64,9 [50,6; 69,6]	25,5 [12,1; 34,8]	<0,05
<b>Индекс времени гипертонии ДАД общий, %</b>	22,7 [4,8; 49,5]	8,7 [2,1; 19,4]	<0,05

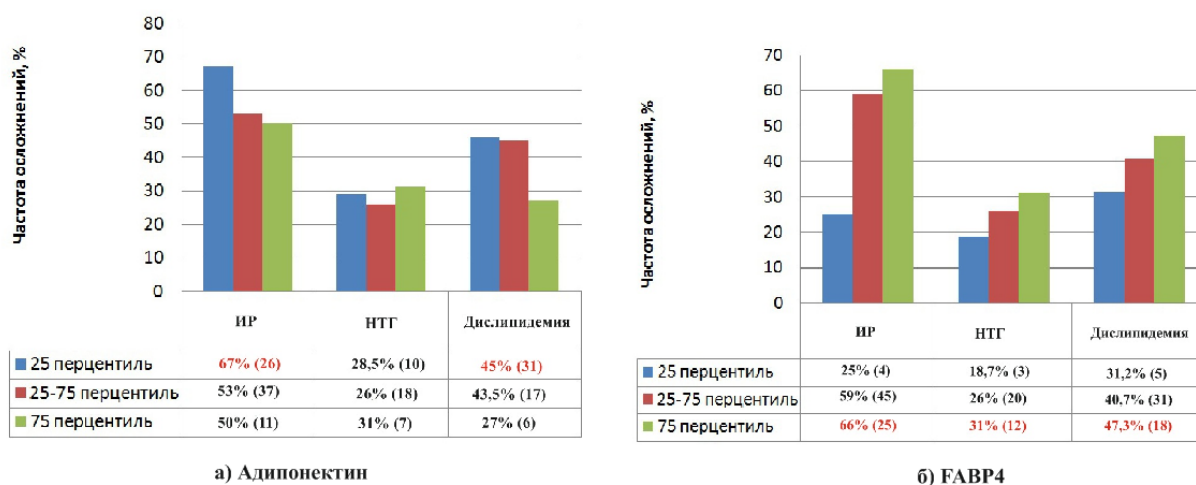
При проведении корреляционного анализа у мальчиков с АГ выявлена отрицательная взаимосвязь адипонектина с пульсовым давлением ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом времени гипертензии САД ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ), а также положительная – со степенью ночного снижения АД ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень FABP4 сыворотки положительно коррелировался только со средним пульсовым давлением (ПД) ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что согласно критериям ВНОК 2009 артериальная гипертензия выявлена у 29 пациентов (частота - 22,3%), однако при проведении СМАД у половины из них (48,2%) диагностирована гипертензия «белого халата» и различные нарушения суточного ритма АД, что указывает на необходимость проведения СМАД всем пациентам с артериальной гипертензией для предотвращения гипердиагностики.

Таким образом, уже в подростковом возрасте повышение среднего пульсового давления у пациентов с ожирением и АГ ассоциировано с изменением секреции адипокинов: снижение уровня адипонектина и повышение FABP4 сыворотке. Учитывая прогностическую значимость ПД в развитии ССЗ, изменения уровней исследуемых адипокинов в подростковом возрасте могут рассматриваться в качестве маркеров повышенного сердечно-сосудистого риска.

### 3.7. Комбинированная оценка уровней адипонектина и FABP4 сыворотки и метаболические нарушения у подростков с ожирением.

Сравнительный анализ частоты встречаемости метаболических нарушений у подростков с ожирением продемонстрировал, что значение адипонектина в сыворотке ниже 25 перцентиля связано с повышением частоты ИР. В то же время уровни адипонектина, превышающие значение 75 перцентиля ассоциированы с более низкой частотой дислипидемии и ИР у подростков с ожирением (рис. 10 а).



**Рисунок 10. Частота метаболических нарушений в зависимости от уровня адипонектина (а) и FABP4 (б) в сыворотке (оцененного в перцентилях)**

Сравнительная оценка FАВР4 в сыворотке при различных метаболических нарушениях продемонстрировала, что НТГ, ИР и дислипидемия чаще встречаются у подростков с ожирением при уровнях FАВР4 в сыворотке, превышающих значение 75 перцентиля (рис. 10 б).

Для оценки возможных взаимосвязей комбинированной оценки адипонектина и FАВР4 сыворотки с наличием метаболических нарушений сформированы две группы детей по соотношению исследуемых адипокинов. В первую группу вошли пациенты с низким уровнем адипонектина сыворотки (<8,8 мкг/мл, что соответствует 25 перцентили) в сочетании с повышением концентрации FАВР4 сыворотки (>29,3 нг/мл, что соответствует 75 перцентили). Критерием включения во вторую группу являлись значения адипонектина >14,5 мкг/мл (что соответствует 75 перцентили) в сочетании с FАВР4 сыворотки ≤29,3 нг/мл. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и SDS ИМТ (табл. 6).

**Таблица 6**

**Клиническая характеристика и метаболические особенности исследуемых групп**

	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>P</b>
<b>Количество пациентов</b>	19	22	
<b>Возраст, годы</b>	14,3 [13,8; 15,5]	14,7 [13,9; 15,5]	>0,05
<b>Пол, м/д</b>	8/11	13/9	>0,05
<b>Длительность ожирения, годы</b>	8,8 [7,0; 10,9]	8,1 [6,7; 10,9]	>0,05
<b>SDS ИМТ</b>	3,2 [2,9; 3,3]	3,0 [2,8; 3,2]	>0,05
<b>Холестерин, ммоль/л</b>	4,4 [4,1; 4,8]	4,6 [4,0; 5,3]	>0,05
<b>ЛПВП, ммоль/л</b>	0,96 [0,93; 1,1]	1,14 [0,93; 3,2]	<b>&lt;0,05</b>
<b>ЛПНП, ммоль/л</b>	2,9 [2,2; 3,2]	2,9 [2,3; 3,2]	>0,05
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,5 [0,9; 1,9]	1,0 [0,7; 1,3]	<b>&lt;0,05</b>
<b>АЛТ, Ед/л</b>	26 [15; 40]	17,9 [14,3; 28,0]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Глюкоза 0 минута, ммоль/л</b>	4,7 [4,3; 4,8]	4,9 [4,7; 5,3]	>0,05
<b>Глюкоза 120 минута, ммоль/л</b>	6,9 [5,6; 7,9]	6,6 [5,8; 7,9]	>0,05
<b>ИРИ 0 минута, мкЕд/мл</b>	24,5 [14,6; 30,6]	16,0 [10,4; 19,9]	<b>&lt;0,05</b>
<b>НОМА</b>	4,8 [2,9; 6,8]	3,7 [2,36; 4,4]	<b>&lt;0,05</b>
<b>ISI Matsuda</b>	2,2 [1,4; 2,6]	3,3 [2,2; 4,3]	<b>&lt;0,05</b>
<b>САД, мм.рт.ст.</b>	120 [115; 125]	117,5 [110; 120]	>0,05
<b>ДАД, мм.рт.ст.</b>	75 [70; 80]	75 [70; 85]	>0,05
<b>Жировой коэффициент, % *</b>	41,6 [35,2; 49,3]	41,0 [34,5; 45,5]	>0,05
<b>ВЖТ, см<sup>2</sup> *</b>	86 [52; 119]	56 [26; 80]	<b>&lt;0,05</b>
<b>ПЖТ, см<sup>2</sup> *</b>	330 [264; 360]	311 [265; 330]	>0,05

\* - исследование проведено на выборке 20 подростков

Подростки с низким уровнем адипонектина и повышенным FABP4 характеризовались более высокими уровнями ТГ и АЛТ ( $p=0,03$  для обоих показателей) и значимым снижением ЛПВП ( $p=0,02$ ). Кроме того, для данной группы характерна ИР и большее количество висцеральной жировой ткани при сопоставимых значениях SDS ИМТ (табл. 6). Уровни гликемии и показатели САД и ДАД в исследуемых группах были сопоставимы.

Таким образом, уровень адипонектина  $<8,8$  мкг/мл в сочетании с повышением FABP4  $>29,3$  нг/мл ассоциирован с инсулинорезистентностью, увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием дислипидемии у подростков независимо от степени ожирения и его длительности. Неблагоприятные изменения профиля адипонектина и FABP4 в сыворотке выявляются уже в подростковом возрасте, ассоциированы с различными метаболическими нарушениями и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Все эти факторы могут повышать риск развития СД 2 типа, МС и ранних ССЗ во взрослом состоянии.

#### **Выводы:**

1. Уровень FABP4 в сыворотке крови повышен у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками, имеет половые различия (выше у девочек, чем у мальчиков) и не зависит от стадии пубертата.
2. Концентрация адипонектина в сыворотке крови снижена у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками, не зависит от стадии пубертата и отрицательно коррелируется с концентрацией сывороточного FABP4.
3. Уровень адипонектина сыворотки у мальчиков отрицательно коррелируется с количеством висцеральной жировой ткани и прогрессивно снижается при увеличении степени ожирения. Концентрация FABP4 сыворотки у девочек положительно коррелируется с количеством подкожной жировой ткани и значимо возрастает при увеличении SDS ИМТ.
4. Окружность талии у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.
5. Количество висцеральной жировой ткани более  $84$  см<sup>2</sup>, определенное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне межпозвоночного диска L4-L5 ассоциировано со снижением уровня адипонектина и неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением.
6. Для подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе характерно снижение инсулиногенного индекса, ассоциированное с повышением уровня FABP4 в сыворотке независимо от пола и степени ожирения.

7. У мальчиков с ожирением, осложненным артериальной гипертензией выявлена положительная взаимосвязь между уровнем FABP4 в сыворотке и средним пульсовым давлением по данным СМАД.
8. У мальчиков с ожирением, осложненным неалкогольной жировой болезнью печени, выявлено значимое снижение концентрации адипонектина сыворотки, ассоциированное с инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Уровень FABP4 сыворотки не связан с наличием инсулинорезистентности у подростков с ожирением, осложненным жировым гепатозом.
9. Уровень адипонектина  $<8,8$  мкг/мл в сочетании с повышением FABP4  $>29,3$  нг/мл ассоциирован с инсулинорезистентностью, увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием дислипидемии у подростков, независимо от степени ожирения и его длительности.

#### **Практические рекомендации:**

1. Комплексная оценка уровней FABP4 и адипонектина в сыворотке может быть использована в качестве маркера метаболических нарушений при ожирении у подростков. Концентрация адипонектина  $<8,8$  мкг/мл в сочетании с повышением FABP4  $>29,3$  нг/мл ассоциирована с неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением.
2. Окружность талии не является маркером висцерального ожирения у подростков и в большей степени отражает динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани.
3. Количество висцеральной жировой ткани  $> 84$  см<sup>2</sup>, определяемое при проведении МРТ абдоминальной области на уровне L4-L5 может рассматриваться в качестве критерия осложненного ожирения у подростков.
4. Проведение суточного мониторинга артериального давления показано всем подросткам с ожирением и артериальной гипертензией, диагностированной на основании офисных измерений АД, для предотвращения гипердиагностики.



### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Васюкова О.В., **Окорокров П.Л.** Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Проблемы эндокринологии, 2012, Т 58, №4, стр.48-53.
2. Васюкова О.В., Косыгина А.В., **Окорокров П.Л.** Адипокины при ожирении у детей и подростков. Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии». Проблемы эндокринологии, 2012, №4, выпуск 2, стр. 9-10.
3. **P. Okorokov**, O.Vasyukova, D. Laptev, T. Shiryaeva. Plasma levels of adiponectin and fatty acid binding protein 4 in adolescents with obesity and hypertension. Journal of hypertension 2013; 31; e-suppl. A, 343
4. Петеркова В.А., Васюкова О.В., **Окорокров П.Л.** Динамика уровня адипонектина в крови при лечении ожирения у подростков: сравнение двух вариантов терапии. Проблемы эндокринологии, 2013, №2, стр.26-33.
5. O. Vasyukova, **P. Okorokov**, V. Peterkova. Relationship of FABP4 and adiponectin levels in adolescents with obesity. Horm Res Paediatr 2013 80 (suppl 1), p.246.
6. **Окорокров П.Л.**, Васюкова О.В., Слоневский А.Ю. Уровни адипоцитарного белка-переносчика жирных кислот и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным неалкогольной жировой болезнью печени. Сборник тезисов второго всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» 2014 г., стр. 243.
7. **Окорокров П.Л.**, Васюкова О.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Владимирова В.П., Аверкиева Е.В. Уровни адипоцитарного белка-переносчика жирных кислот и адипонектина у подростков с ожирением и их связь с распределением жировой ткани. Проблемы эндокринологии, 2014, №2, стр.13-19.

## Список сокращений:

- АГ – артериальная гипертензия
- ВЖТ – висцеральная жировая ткань
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- ИГИ – инсулиногенный индекс
- КТ – компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МС – метаболический синдром
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- ОГТТ – стандартный пероральный глюкозотолерантный тест
- ПД – пульсовое давление
- ПЖТ – подкожная жировая ткань
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- ФАВР4 – адипоцитарный белок-переносчик жирных кислот