

Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера—Вилли у детей

Д.М.Н. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ¹*, Е.А. БОГОВА¹, Д.Б.Н. М.В. НЕМЦОВА², К.Б.Н. М.А. ЕРМАКОВА²,
К.М.Н. Т.О. ЧЕРНОВА¹, К.М.Н. Н.И. САЗОНОВА¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ; ²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Peculiar features of obesity and metabolic disorders in the children presenting with Prader—Willi syndrome

N.N. VOLEVODZ, E.A. BOGOVA, M.V. NEMTSOVA, M.A. ERMAKOVA, T.O. CHERNOVA, N.I. SAZONOVA

¹Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health; ²Medical Genetic Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — анализ особенностей ожирения и «метаболического фенотипа» у детей с синдромом Прадера—Вилли (СПВ). Приведены результаты клинического и гормонально-метаболического обследования 45 препубертатных детей с генетически подтвержденным диагнозом СПВ (с ожирением и с нормальной массой тела) и контрольной группы из 47 больных с экзогенно-конституциональным ожирением. Несмотря на одинаковую степень ожирения процентное содержание жировой массы у пациентов с СПВ с ожирением было выше, чем у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением ($p=0,01$), а тощей — ниже ($p<0,01$). Встречаемость инсулинорезистентности среди детей с СПВ с ожирением составила 11,1%, что ниже, чем среди детей с экзогенно-конституциональным ожирением (42,5%) ($p=0,013$). Содержание лептина в крови, встречаемость дислипидемий и процентное содержание жировой массы у детей с СПВ без ожирения были сходны таковыми у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

Ключевые слова: синдром Прадера—Вилли, ожирение, метаболический синдром, композиционный состав тела, инсулинорезистентность, гормон роста.

Aim. The analysis of peculiar features of obesity and metabolic disorders in the children presenting with Prader-Willi syndrome (PWS). Results of clinical, hormonal, and metabolic studies are presented obtained by the observation of 45 children of the prepubertal age suffering from obesity despite the normal body weight. The control group was comprised of 47 children presenting with exogenous constitutional obesity. The percent content of fatty mass in the patients with PWS and obesity was higher than in those with exogenous constitutional obesity ($p=0.01$) despite a similar degree of obesity. In contrast, the percent content of lean mass in the patients of the former group was significantly smaller ($p<0.01$). The prevalence of insulin resistance among the children with PWS and obesity was 11.1% compared with 42.5% in those with exogenous constitutional obesity ($p=0.013$). The blood leptin level, occurrence of dyslipidemia, and percent content of fatty mass in the children with PWS in the absence of obesity were similar to those in the patients with exogenous constitutional obesity.

Key words: Prader—Willi syndrome, obesity, metabolic syndrome, body composition, insulin resistance, growth hormone

Синдром Прадера—Вилли (СПВ) — мультисистемное заболевание, обусловленное отсутствием экспрессии генов 15-й отцовской хромосомы [1]. СПВ — самая частая генетическая причина ожирения новорожденных детей (у 1 из 15—25000) [2—4]. Основными признаками синдрома, помимо ожирения, являются: неонатальная мышечная гипотония, задержка роста и психомоторного развития, гипогликемия, апноэ сна и характерные антропометрические особенности (акромикрия, узкая височная часть черепа, долихоцефалия) [4—6]. К 2—5 годам у детей с СПВ развивается тяжелая гиперфагия, обжорство, и, если не ограничивать питание, тяжелое жизнеугрожающее ожирение, сопровождающееся рядом метаболических нарушений [5].

Смерть больных с СПВ преимущественно связана с осложнениями ожирения: сахарным диабетом 2-го типа (СД2), дыхательной недостаточностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями [7—9]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут возникать у пациентов с СПВ еще в препубертатном периоде [10, 11]. Одним из патогенетических механизмов, ответственных за высокую смертность пациентов с СПВ, может быть метаболический синдром (МС), так как он является фактором риска развития атеросклероза, СД2 [12].

Цель работы — изучение особенностей ожирения среди детей с генетически подтвержденным СПВ, а также анализ различий в метаболических параметрах между больными с СПВ с ожирением

Клинико-гормональная характеристика пациентов

Показатель	СПВ с ожирением (n=36)	СПВ без ожирения (n=9)	Экзогенно-конституционное ожирение (n=47)
Возраст, годы	10,10 (6,5—11,25)	9,5 (3,7—11,5)	10,0 (6,5—12,0)
Мальчики/девочки	24/12	4/5	30/17
Половое развитие по Таннеру	1	1	1
Отягощенная наследственность по СД, %	34	38	44
ИМТ, кг/м ²	32,8 (28,76—38,58)*#	18,39 (17,37—24,0)	29,4 (27,25—34,7)**
SDS ИМТ	3,47 (2,99—4,55)*#	1,2 (0,57—1,4)	3,3 (2,83—3,87)**
SDS роста	−0,3 (−1,31—0,62)**#	−1,32 (−2,75—0,74)	1,31 (0,69—2,29)**
ОТ, см	93,0 (81,0—107,0)*#	66,0 (57,5—80,0)	97,0 (91,0—107,0)**
САД, мм рт.ст.	110,0 (95,0—120,0)*	90,0 (90,0—100,0)	110,0 (100,0—115,0)*
ДАД, мм рт.ст.	70,0 (60—80)*	60,0 (54,0—60,0)	70,0 (60,0—70,0)*
Холестерин общий, ммоль/л	4,8 (4,1—5,3)	4,65 (4,1—5,45)	4,6 (3,8—5,1)
ЛПНП, ммоль/л	3,15 (2,3—3,7)	3,15 (2,49—4,0)	2,9 (2,2—3,2)
ЛПВП, ммоль/л	1,24 (0,93—1,5)	1,18 (1,0—1,7)	1,1 (0,9—1,3)
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7—1,2)*	0,65 (0,5—0,8)	0,95 (0,71—1,10)*
Дислипидемия, %	61,1	37,5	40,4
АЛТ, Ед/л	20,55 (17,9—29,4)*	15,5 (10,6—17,0)	22,0 (17,9—25,9)**
↑АЛТ, %	8,3	0	6
АСТ, Ед/л	27,0 (23,9—30,90)	21,49 (19,45—24,5)	25,95 (23,0—30,65)*
↑АСТ, %	2,7	0	2,1
ИФР-1, нг/мл	100,25 (66,5—165,8)**#	102,5 (55,5—192,4)	238,2 (175,8—329,6)*
SDS ИФР-1	−1,3 (−2,6—0,9)**	−1,55 (−2,4—1,22)	−0,05 (−0,65—0,95)*
Лептин, нг/мл	79,3 (48,4—118,80)*.***	29,3 (25,1—33,7)	40,4 (30,4—58,50)
Адипонектин, мкг/мл	11,66 (9,6—14,88)*	15,2 (12,3—17,37)	10,98 (7,22—14,28)*

Примечание. * — по сравнению с СПВ без ожирения ($p < 0,05$); ** — по сравнению с конституционально-экзогенным ожирением ($p < 0,05$); # — $p < 0,01$.

и без ожирения и между больными с СПВ и пациентами с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО).

Материал и методы

Обследованы 92 пациента (58 девочек, 34 мальчика) в возрасте от 5 до 13 лет [10,0 (6,5—11,8)]. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (таблица). В 1-ю группу вошли 36 детей с СПВ и ожирением (24 девочки, 12 мальчиков) в возрасте 10,10 (6,5—11,25 года) и SDS ИМТ 3,47 кг/м² (2,99—4,55 кг/м²). 2-ю группу составили 9 детей с СПВ без ожирения в возрасте 9,5 года (3,7—11,5 года), SDS ИМТ 1,2 кг/м² (0,57—1,4 кг/м²). 3-ю группу составили 47 пациентов (30 девочек, 17 мальчиков) с КЭО в возрасте 10,0 лет (6,5—12,0 лет), SDS ИМТ 3,3 кг/м² (2,83—3,87 кг/м²).

У всех пациентов с СПВ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами. При исследовании аллельспецифического метилирования промоторной области SNRPN методом метилспецифической ПЦР выявлено отсутствие неметилированного (отцовского) аллеля.

Обследование всех пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ «Эндо-

кринологический научный центр» Минздрава России.

Рост пациентов измеряли механическим ростометром Харпендена (Harpenden stadiometer, «Holtain Ltd», «Срымч», «Dyfed», Великобритания) с точностью до 0,1 см, а массу тела — с помощью напольных электронных весов. Показатели роста оценивались в коэффициентах стандартного отклонения (SDS), согласно перцентильным таблицам J. Tanner и R. Whitehouse (1976). Для инсулиноподобного фактора роста первого типа (ИФР-1) SDS рассчитывали по формуле: SDS — фактический показатель — средний показатель для данного возраста/стандартное отклонение (SD) для данного возраста. SDS ИМТ рассчитывался согласно M. Rolland-Cachera (1991). Диагностическим критерием ожирения считалось значение SDS ИМТ ≥ 2 [13, 14]. Окружность талии (ОТ) измеряли в положении пациента стоя, с вытянутыми вдоль туловища руками на середине расстояния между подреберьем и тазовой костью.

Оценка стадии полового развития производилась согласно классификации J. Tanner (1962). Объем тестикул (мл) измеряли с помощью орхидометра Prader.

Измерение АД проводилось в положении сидя не менее 3 раз после 15 мин отдыха. Диагноз артери-

альной гипертензии (АГ), согласно российским рекомендациям, устанавливали при уровне систолического артериального давления (САД) или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 95 процентилей для данного возраста, пола и роста [15].

Гормональные и биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии (рук. — А.В. Ильин) и лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. — проф. Н.П. Гончаров). Пробы венозной крови брали не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Исследование липидов крови (общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов), глюкозы, аланинотрансферазы (АЛТ), аспартаттрансферазы (АСТ) выполнялось на биохимическом анализаторе Architect 4000 («Abbott»). В сыворотке иммунохемилюминисцентным методом определяли уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) на анализаторе Cobas 6000 («Roche») и ИФР-1 на анализаторе Liaison («Dia Sorin»). Иммуоферментным методом определяли содержание лептина и адипонектина.

Диагноз дислипидемии устанавливали при содержании общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л, ЛПВП < 1 , ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) $\geq 1,1$ ммоль/л для детей от 0 до 9 лет и $\geq 1,5$ ммоль/л для детей от 10 до 19 лет [16]. Патологию печени диагностировали при превышении концентрации АЛТ и/или АСТ более чем на 2 SD от референсных значений.

Состояние углеводного обмена и секреции инсулина оценивали по результатам стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) из расчета 1,75 г/кг глюкозы (но не более 75 г). Уровни инсулина и глюкозы определялся во время ОГТТ на 0, 30, 60, 90 и 120 мин. За норму принимали концентрацию глюкозы в венозной плазме натощак $< 6,1$ ммоль/л; на 120 мин ОГТТ $< 7,8$ ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе устанавливали, если показатели гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой были $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л. Пациенты с СД2 (глюкоза плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л и/или через 2 ч после нагрузки ОГТТ ≥ 11 ммоль/л) не были включены в исследование. Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовали индекс НОМА-IR, который определялся как $\text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_0 / 22,5$, и индекс чувствительности к инсулину (ISI), равный

$$\frac{10\,000}{\sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Гл}_{\text{сред}})}} \quad [17],$$

где ИРИ_0 , Гл_0 — инсулин и глюкоза в плазме натощак; $\text{ИРИ}_{\text{сред}}$, $\text{Гл}_{\text{сред}}$ — средний уровень инсулина и глюкозы на фоне ОГТТ.

Инсулинорезистентность диагностировали при значении индекса НОМА $> 3,2$ [18] и ISI $< 2,6$ [19].

Инструментальные исследования включали определение композиционного состава тела, которое проводилось в отделении функциональной диа-

гностики ФГБУ ЭНЦ методом рентгеновской денситометрии по протоколу «Total body» на аппарате Lunar («Prodigy»).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на IBM-совместимом компьютере с использованием программы Statistica («StatSoft Inc.», США, версия 8.0) и Microsoft Excel 2010. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (25% — 75%). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов трех групп приведены в **таблице**. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и полу. Половое развитие всех детей соответствовало допубертатным значениям (Таннер I). Частота отягощенной по СД2 наследственности не различалась между группами ($p > 0,05$).

Анализ параметров физического развития показал, что рост пациентов с СПВ, как с ожирением, так и без него был значимо ниже, чем у пациентов с КЭО. При этом рост детей с СПВ не различался в зависимости от наличия ожирения (см. **таблицу**).

ИМТ и SDS ИМТ у пациентов с СПВ с ожирением и пациентов с КЭО были сходными. Значения ОТ в этих группах не различались ($p > 0,05$). У пациентов с СПВ без ожирения масса тела, ИМТ, SDS ИМТ и ОТ были ниже, чем у детей с ожирением.

Базальные значения глюкозы соответствовали норме у пациентов всех трех групп, но у пациентов с СПВ независимо от наличия ожирения были ниже, чем у детей с КЭО ($p < 0,01$) (**рис. 1**). Базальные значения ИРИ у пациентов с СПВ как с ожирением, так и без него были значимо ниже, чем у детей с КЭО, но при СПВ не зависели от наличия ожирения ($p > 0,05$). Аналогичные результаты были получены и при сравнении постпрандиальных значений ИРИ у пациентов с СПВ и «простым ожирением» на фоне ОГТТ (**рис. 2**).

При ОГТТ в группе пациентов с СПВ и ожирением нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 3,5% детей, что оказалось значимо ниже ($p = 0,039$), чем у пациентов с КЭО (25%). У пациентов с СПВ без ожирения нарушение толерантности к глюкозе не выявлялось.

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) был ниже у пациентов с СПВ с ожирением, чем у пациентов с КЭО ($p < 0,01$), а индекс ISI, рассчитанный на фоне ОГТТ, — выше ($p < 0,01$) (**рис. 3**).

У детей с СПВ без ожирения по сравнению с детьми с КЭО также отмечались более низкие показатели НОМА-IR ($p < 0,01$) и более высокие значения ISI ($p < 0,01$). Достоверных различий в индексах

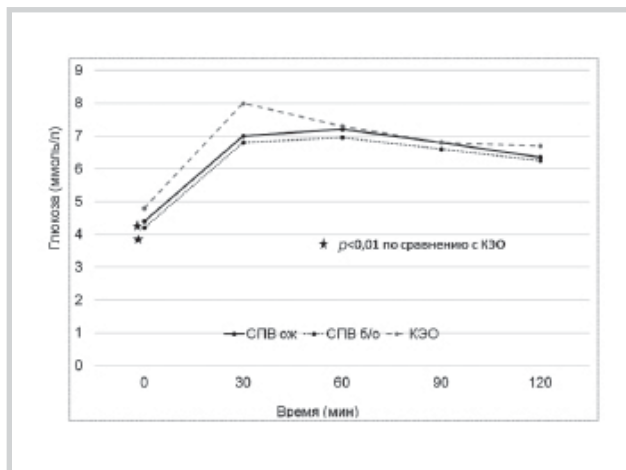


Рис. 1. Гликемия во время ОГТТ у пациентов с СПВ с ожирением и без ожирения и у больных с КЭО.

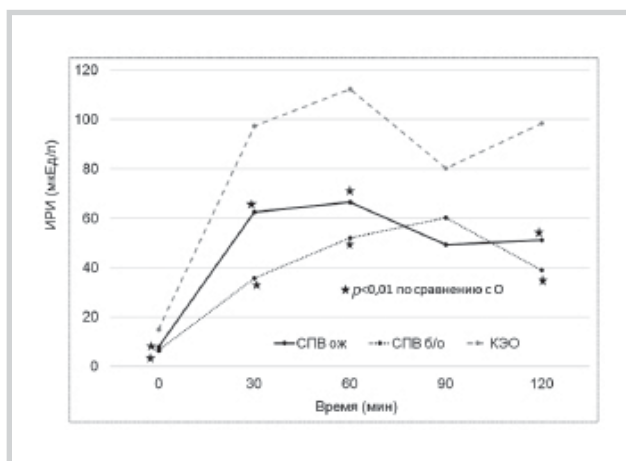


Рис. 2. Секретия ИРИ во время ОГТТ у пациентов с СПВ с ожирением и без ожирения и у больных с КЭО.

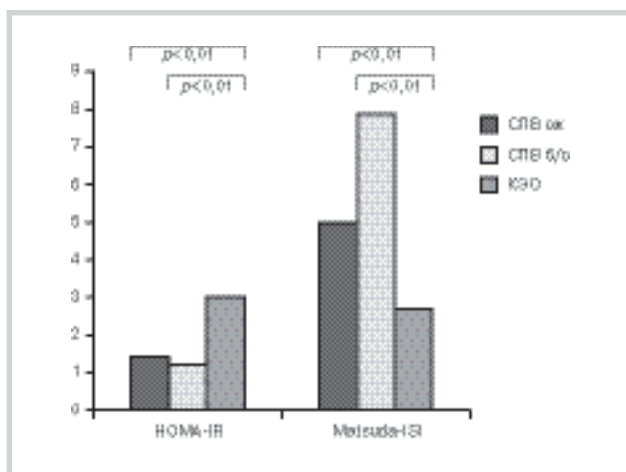


Рис. 3. Индексы инсулинорезистентности у пациентов с СПВ с ожирением и без ожирения и у больных с КЭО.

инсулинорезистентности между пациентами с СПВ с ожирением и без него выявлено не было, что говорит о более выраженной чувствительности к инсулину при СПВ, независимо от наличия ожирения.

Частота инсулинорезистентности хотя бы по одному из вышеописанных индексов у пациентов СПВ с ожирением была значимо ниже, чем у детей с КЭО (11,1 и 42,5% соответственно; $p=0,013$). У пациентов с СПВ без ожирения инсулинорезистентность не выявлялась (рис. 4).

Процентное содержание жировой массы у пациентов с СПВ с ожирением было значимо выше, чем у пациентов с КЭО (рис. 5) а процент тощей массы — ниже ($p=0,00025$). Процентное содержание жира у детей с СПВ с ожирением было выше, чем при СПВ без ожирения, а в последнем случае не отличалось от такового у детей с КЭО.

Дислипидемия с одинаковой частотой выявлялась во всех трех группах, даже у пациентов с СПВ без ожирения (см. таблицу и рис. 4). Однако содержание ТГ у пациентов с СПВ без ожирения все же было ниже, чем при СПВ с ожирением и при КЭО ($p=0,048$).

У пациентов с СПВ с ожирением концентрация лептина была почти в 2 раза выше, чем у детей с КЭО ($p=0,016$) или с СПВ без ожирения ($p=0,0027$) (см. таблицу). Содержание лептина у пациентов с СПВ без ожирения и детей с КЭО было практически одинаковым ($p>0,05$).

Ни у одного пациента с СПВ без ожирения не было выявлено АГ. Встречаемость АГ у пациентов с СПВ с ожирением составляла 6% и не отличалась от аналогичного параметра у детей с ожирением (4%). При этом у пациентов с СПВ без ожирения патологических цифр АД зафиксировано не было (см. рис. 4).

У пациентов с СПВ без ожирения абсолютные показатели АЛТ были ниже, чем у пациентов с ожирением (СПВ, КЭО) ($p<0,05$). Повышенные уровни печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) встречались среди пациентов с СПВ с ожирением и детей с КЭО с одинаковой частотой ($p>0,05$) и отсутствовали у пациентов с СПВ без ожирения (см. таблицу).

Разницы в содержании адипонектина между пациентами с СПВ с ожирением и пациентами с КЭО выявлено не было. Концентрация адипонектина в крови у пациентов с СПВ без ожирения была значимо выше, чем в группе пациентов с СПВ с ожирением ($p=0,033$) и больными с КЭО ($p=0,038$) (см. таблицу).

Ожирение сопровождается рядом метаболических нарушений, ведущих к ранней инвалидизации. МС является наиболее распространенным осложнением ожирения, в том числе и в детском возрасте и характеризуется наличием ожирения, особенно висцерального, патологией углеводного, липидного обмена, сердечно-сосудистой системы, а развитие неалкогольной жировой болезни печени

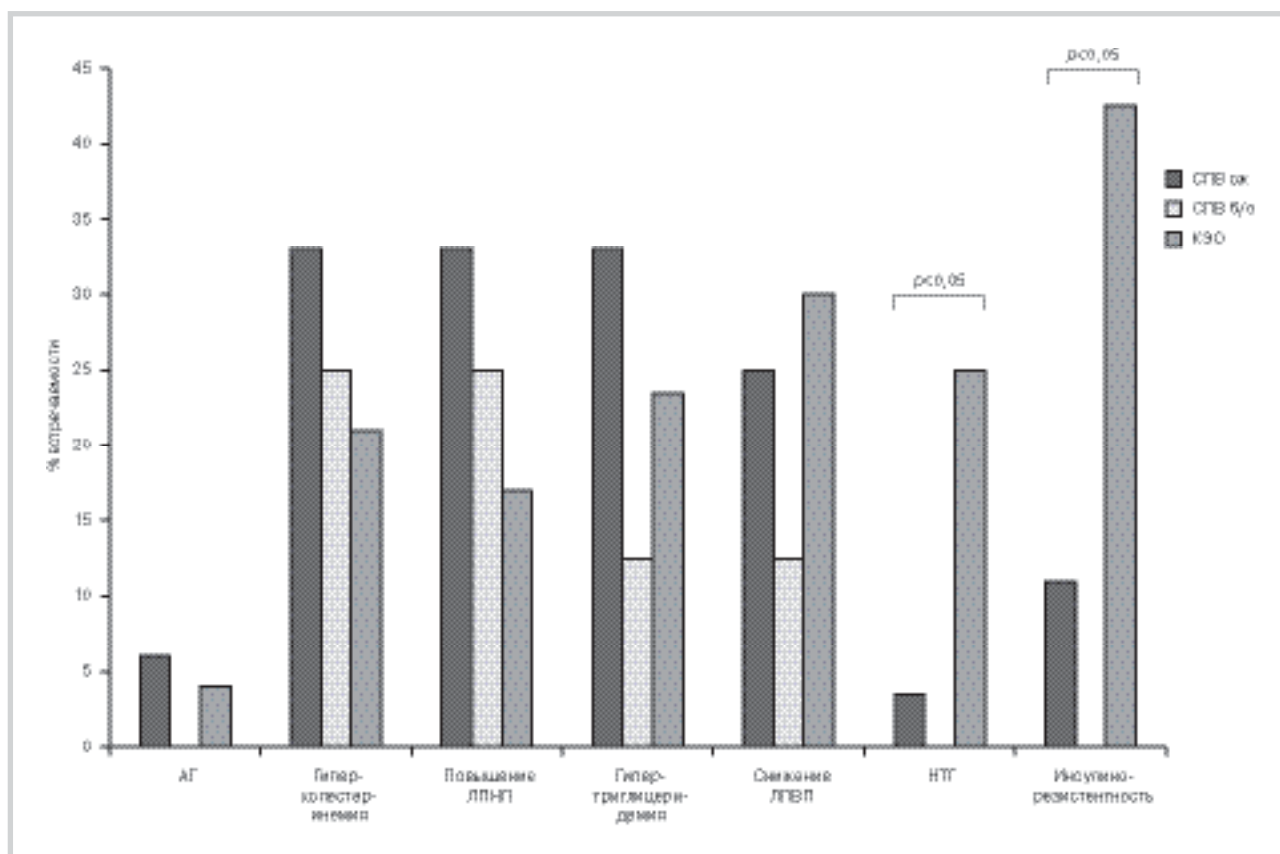


Рис. 4. Встречаемость гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности у пациентов с СПВ и КЭО.

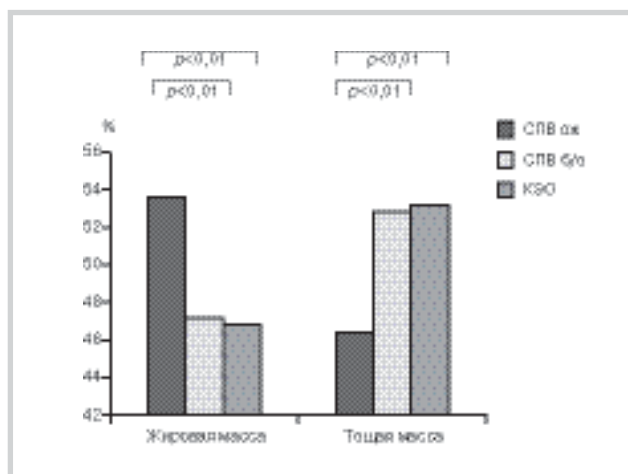


Рис. 5. Композиционный состав тела пациентов с СПВ с ожирением и без ожирения и больных с КЭО.

(НАЖБ) рассматривается как печеночное проявление МС [20].

Патофизиологической основой МС является инсулинорезистентность, важную роль в формиро-

вании которой играет абдоминальное ожирение. В то же время отсутствие МС у пациентов с инсулинорезистентностью [21] говорит о наличии других этиопатогенетических факторов его возникновения. Сама по себе жировая ткань является эндокринным органом, и избыточное ее отложение приводит к повышенному синтезу адипокинов и медиаторов воспаления, участвующих в формировании МС.

Несмотря на многочисленные попытки четкого определения МС у детей, в настоящее время его согласованного определения не существует. В 2007 г. Международная Диабетическая Федерация (IDF) предложила, что МС у детей в возрасте от 6 до 10 лет должен быть заподозрен при наличии абдоминального ожирения (объем талии более 90-го перцентиля), наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, а у детей 10–16 лет при наличии абдоминального ожирения и двух или более других компонентов (повышенного уровня ТГ, пониженного уровня холестерина ЛПВП, высокого АД, повышенного уровня глюкозы).

Мы попытались проанализировать влияние различных факторов, участвующих в формировании МС у детей с СПВ. Для оценки инсулинорезистентности мы использовали индексы НОМА и индекс

Matsuda. Согласно исследованиям С. Yeckel и соавт. [19], индекс Matsuda коррелирует с показателями инсулиновой чувствительности при применении гиперинсулинемического эугликемического клэмпса ($r=0,78$; $p<0,0005$).

Нами было показано, что пациенты с СПВ, даже при наличии ожирения, имеют более благоприятные показатели углеводного обмена и чувствительности к инсулину, чем пациенты с КЭО. Аналогичные данные получены и другими исследователями [22, 23]. Объясняется это преобладанием подкожного ожирения над висцеральным (в отличие от больных с КЭО) [22–24] и наличием дефицита ГР у больных с СПВ [25].

Терапия пациентов с СПВ рекомбинантным (рГР) ГР способствует повышению концентрации инсулина и развитию инсулинорезистентности [26]. При заместительной терапии рГР 19 препубертатных детей в течение 2 лет А. Lindgren и соавт. [25] показали увеличение базального уровня инсулина и снижение элиминации глюкозы на фоне внутривенного теста с глюкозой, а А. Crinò и соавт. [27] выявили увеличение концентрации базального инсулина и глюкозы, ухудшение параметров инсулинорезистентности (снижение НОМА) спустя $2,7\pm1,3$ года терапии рГР в дозе $0,22\pm0,03$ мг/кг/нед у 16 препубертатных детей с СПВ. Эти данные согласуются с нашим наблюдением (данные не опубликованы) о том, что через 12 мес лечения у детей отмечается повышение базальной концентрации инсулина и индекса НОМА.

Имеются данные о том, что и взрослые, и дети с СПВ накапливают больший процент жировой массы, чем пациенты с той же степенью ожирения без СПВ [28, 29]. Рядом авторов [28, 30] выявлено нарушение композиционного состава тела у детей с СПВ и нормальной массой тела уже в возрасте до 4 лет.

Нами у детей с СПВ выявлен отличный от КЭО композиционный состав тела с преобладанием жирового компонента и низким содержанием тощей массы. Скорее всего, тощая масса при СПВ снижена за счет мышечного компонента, чем может объясняться гипотония и сниженный расход энергии у этих пациентов [31]. Такая особенность композиционного состава тела также может быть обусловлена характерным для СПВ дефицитом ГР [31–34].

А. Lindgren и соавт. [35] описали положительное влияние терапии рГР на весо-ростовые параметры и композиционный состав тела у маленьких пациентов с СПВ (возраст от 3 до 7 лет) в ходе контролируемого рандомизированного 5-летнего исследования, а при рентгеновской денситометрии на фоне терапии рГР в ряде работ [36–40] отмечено уменьшение жировой массы и увеличение мышечного компонента тощей массы.

Дислипидемия с одинаковой частотой определялась во всех трех группах больных, даже у пациен-

тов с СПВ без ожирения. Возникновение дислипидемий у пациентов с СПВ без ожирения скорее всего является следствием дефицита ГР.

Улучшение показателей липидов крови на фоне терапии рГР объясняют усилением липолиза жировой ткани в печени, подавлением активности липопротеинлипазы и соответственно уменьшением содержания жирных кислот в адипоцитах [39, 41]. Кроме того, ГР оказывает влияние на экспрессию рецепторов ЛПНП и увеличивает синтез и секрецию ЛПВП. Не исключена роль гиперлептинемии в патогенезе нарушений липидного обмена при СПВ. Лептин — гормон, продуцируемый адипоцитами и регулирующий энергетический обмен путем снижения приема пищи и повышения расхода энергии. Считается, что концентрация лептина повышается прямо пропорционально количеству жировой ткани, а при ожирении возникает лептинорезистентность, с последующим нарушением обратной связи между гиперлептинемией и повышенным аппетитом [42]. Рецепторы лептина экспрессируются во многих тканях, включая сердечно-сосудистую систему, показано, что гиперлептинемия может оказывать независимое влияние на процессы атерогенеза и частоту сердечно-сосудистых заболеваний [43]. В нашем исследовании концентрация лептина была почти в 2 раза выше у пациентов с СПВ с ожирением, чем у больных с КЭО ($p=0,016$) и детей с СПВ без ожирения ($p=0,0027$) (см. таблицу).

Известно, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину и обладает антидиабетическим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Низкий уровень адипонектина является независимым предиктором развития нарушений углеводного и липидного обмена и сердечно-сосудистой патологии [44]. Концентрация адипонектина в крови у пациентов с СПВ без ожирения была значимо выше, чем у больных двух других групп с ожирением. Однако, несмотря на более благоприятные параметры углеводного обмена и чувствительности к инсулину, у пациентов с СПВ по сравнению с больными с КЭО не было выявлено различий в концентрации адипонектина между этими группами. Отсутствие такой разницы может говорить о том, что адипонектинемия не является главным этиопатогенетическим предиктором сохранной чувствительности к инсулину у пациентов с СПВ.

Заключение

У пациентов с СПВ с ожирением выявлены характерные особенности композиционного состава тела (большее процентное содержание жировой массы и меньшее — тощей) и метаболического профиля (увеличенное содержание лептина, относительно низкие базальные значения глюкозы, инсулина, постпрандиальной секреции инсулина, луч-

шие показатели индексов чувствительности к инсулину) по сравнению с больными с КЭО.

У детей с СПВ без ожирения отмечался более благополучный метаболический профиль по сравнению с пациентами с СПВ с ожирением и больными с КЭО: более низкие значения ОТ, АД, лептина, ИРИ, АЛТ, ТГ и высокое содержание адипонектина, не выявлено инсулинорезистентности, нарушенный гликемии, АГ, повышения концентрации печеночных трансаминаз.

Таким образом, ожирение при СПВ оказывает неблагоприятное влияние на метаболический статус этих пациентов. Однако даже в отсутствии ожирения у пациентов с СПВ встречалась дислипидемия, а процентное содержание жировой массы, по данным денситометрии, и концентрация лептина в

крови были аналогичны таковым у больных с «обычным ожирением».

Не исключено, что дефицит ГР при СПВ может являться причиной характерных клинических и гормонально-метаболических особенностей ожирения у этих пациентов и терапия рГР может благоприятно влиять на метаболический профиль у них.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.Н. Волеводз

Сбор и обработка материала — Е.А. Богова, М.В. Немцова, М.А. Ермакова, Т.О. Чернова, Н.И. Сазонова

Статистическая обработка данных — Е.А. Богова

Написание текста — Н.Н. Волеводз, Е.А. Богова

Редактирование — Н.Н. Волеводз

ЛИТЕРАТУРА

1. Emerick J.E., Vogt K.S. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 1: 14, doi: 10.1186/1687-9856-2013-14.
2. Wattendorf D., Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am Fam Phys* 2005; 72: 5: 827–830.
3. Ho A.Y., Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *J Neurops Dis Treat* 2010; 6: 107–118.
4. Yearwood E.L., McCulloch M.R., Tucker M.L., Riley J.B. Care of the patient with Prader-Willi syndrome. *Medsurg Nursing. J Adult Health* 2011; 20: 3: 113–122.
5. McCandless S.E., Cassidy S.B. Diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome. In: *Management of Prader-Willi syndrome*. 3rd ed. Eds. M.G. Butler, P.D.K. Lee, B.Y. Whitman. New York: Springer 2006; 49–57.
6. Elena G., Bruna C., Benedetta M., Stefania D.C., Giuseppe C. Prader-Willi syndrome: clinical aspects. *J Obes* 2012; 2012: 473941. doi: 10.1155/2012/473941
7. Einfeld S.L., Kavanagh S.J., Smith A., Evans E.J., Tonge B.J., Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Ret* 2006; 111: 193–198.
8. Zipf W.B. Prader-Willi syndrome: the care and treatment of infants, children, and adults. *Adv Pediatr* 2004; 51: 409–434.
9. Lioni T., Reid S.M., Rowell M.M. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 6: 506–511.
10. l'Allemand D., Eiholzer U., Schumpf M., Steinert H., Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 835–842.
11. Whittington J.E., Holland A.J., Webb T., Butler J., Clarke D., Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001; 38: 792–798.
12. Obunai K., Jani S., Dangas G.D. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1169–1184.
13. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240–1243.
14. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H., Camacho-Hubner C., Chiarelli F., Eliakim A., Freemark M., Gruters A., HersHKovitz E., Iughetti L., Krude H., Latzer Y., Lustig R.H., Pescovitz O.H., Pinhas-Hamiel O., Rogol A.D., Shalitin S., Sultan C., Stein D., Vardi P., Werther G.A., Zadik Z., Zuckerman-Levin N. Hochberg Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 3: 1871–1887.
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
16. Kavey R.W., Simons-Morton D.G., de Jesus J.M. (ed.). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128: Suppl: 5: 213–256.
17. Matsuda M., De Fronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–1470.
18. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 4: 500–503.
19. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Williams V. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 1096–1101.
20. Weiss R., Bremer A.A., Lustig R.H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 1: 123–140.
21. Lee L., Arrington R. Sanders Metabolic Syndrome. *Pediatr Rev* 2012; 33: 459–468.

22. Krochik A.G., Ozuna B., Torrado M., Chertkoff L., Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader—Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2006; 19: 7: 911—918.
23. Haqq A.M., Muehlbauer M.J., Newgard C.B., Grambow S., Freemark M. The metabolic phenotype of Prader—Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 1: 225—232.
24. Tanaka Y., Abe Y., Oto Y., Itabashi H., Shiraishi M., Yoshino A., Obata K., Murakami N., Nagai T. Characterization of fat distribution in Prader—Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2013; 161: 1: 27—33.
25. Lindgren A.C., Hagenäs L., Ritzén E.M. Growth Hormone Treatment of Children with Prader—Willi Syndrome: Effects on Glucose and Insulin Homeostasis. *Horm Res* 1999; 51: 4: 157—161.
26. Zipf W.B. Glucose homeostasis in Prader—Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1999; 88: Suppl: 433: 115—117.
27. Crinò A., Di Giorgio G., Manco M., Grugni G., Maggioni A. Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader—Willi syndrome. *Horm Res* 2007; 68: 2: 83—90.
28. Brambilla P., Bosio L., Manzoni P., Pietrobelli A., Beccaria L., Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader—Labhart—Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1369—1374.
29. Theodoro M.F., Talebizadeh Z., Butler M.G. Body composition and fatness patterns in Prader—Willi syndrome: comparison with simple obesity. *Obesity* 2006; 14: 10: 1685—1690.
30. Eiholzer U., Blum W.F., Molinari L. Body fat determined by skin-fold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader—Labhart—Willi syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 222—225.
31. Burman P., Ritzén E.M., Lindgren A.C. Endocrine dysfunction in Prader—Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrinol Rev* 2001; 22: 787—799.
32. Thacker M.J., Hainline B., St Dennis-Feetzle L., Johnson N.B., Pescovitz O.H. Growth failure in Prader—Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998; 49: 216—220.
33. Corrias A., Bellone J., Beccaria L., Bosio L., Trifiro G., Livieri C., Ragusa L., Salvatoni A., Andreo M., Ciampalini P., Tonini G., Crino A. GH/IGF-I axis in Prader—Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 84—89.
34. Grugni G., Guzzaloni G., Morabito F. Impairment of GH responsiveness to GH-releasing hexapeptide (GHRP-6) in Prader—Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 340—348.
35. Lindgren A.C., Ritzén E.M. Five years of growth hormone treatment in children with Prader—Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; 88: 433: Suppl: 109—111.
36. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Prader—Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist* 2000; 10: 4: 3—49.
37. Eiholzer U., L'Allemand D., van der Sluis I., Steinert H., Gasser T., Kenneth E. Body composition abnormalities in children with Prader—Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res* 2000; 53: 200—206.
38. Myers S.E., Carrel A.L., Whitman B.Y., Allen D.B. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader—Willi syndrome. *J Pediatrics* 2000; 137: 1: 42—49.
39. L'Allemand D., Eiholzer U., Schumpf M., Steinert H., Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader—Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 835—842.
40. Lindgren A.C., Lindberg A. Growth Hormone Treatment Completely Normalizes Adult Height and Improves Body Composition in Prader—Willi Syndrome: Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res* 2008; 70: 182—187.
41. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Eickhoff J., Allen D.B. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader—Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 3: 1131—1136.
42. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S., Elmquist J.K. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 3: 263—307.
43. Patel S.B., Reams G.P., Spear R.M., Freeman R.H., Villarreal D. et al. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 2: 131—137.
44. Петеркова В.А., Косыгина А.В., Васюкова О.В. Адипонектин сыворотки крови при ожирении у детей и подростков. *Пробл эндокринол* 2011; 57: 6: 9—14.