

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Подпорина Мария Андреевна**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ С УРОВНЕМ АДИПОКИНОВ И  
ИНКРЕТИНОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**

14.01.02- Эндокринология

Научный руководитель:  
Саприна Татьяна Владимировна,  
доктор медицинских наук

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Достижения в области медицины, в частности, в неонатологии, привели к увеличению выживаемости новорожденных детей с низкой массой тела. Тем не менее, возникают серьезные вопросы о том, как данная категория детей будет развиваться и каков будет их уровень здоровья в дальнейшем.

Доля недоношенных детей составляет 5—18% от числа всех новорожденных. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения(2018), общее количество недоношенных детей составляет около 15 миллионов детей за год. В 2012 году Россия перешла на новые критерии рождения, что в свою очередь обострило проблему выхаживания недоношенных детей и их дальнейшего состояние здоровья. На данный момент очень активно изучаются отдаленные последствия недоношенности в различные возрастные периоды. В последнее время активно возникают исследования о метаболических последствиях недоношенности.

Многочисленные исследования показали важную роль нарушений пренатального развития, сказывающихся на протяжении всей жизни человека и предрасполагающих к формированию метаболического синдрома. По мнению Barker D.J. и Halss C.N. (1992), метаболический синдром является следствием недостаточного питания плода в период гестации, что сопровождается снижением массы бета-клеток, инсулинорезистентностью, нарушением ангиогенеза и снижением числа нефронов [Bloomgarden Z.T., 2002]. Доказано, что новорожденные с массой тела менее 2500г, входят в группу риска по развитию синдрома инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа [Mola-Schenzle E.,et al. 2015].

Процесс питания - это тесное взаимодействие метаболических процессов организма и средового окружения субъекта, которое определяет пищевое поведение человека. Нарушения пищевого поведение являются общепризнанным фактором риска развития ожирения и, как следствие, метаболических сдвигов. Зарубежные исследования показывают, что у недоношенных детей более высокая частота развития нарушений пищевого поведения в раннем возрасте [Samara M., et al.,2010], характерны низкая скорость принятия пищи и однообразный пищевой рацион [Migraine A., et al. 2013], кроме того, с точки зрения физиологических процессов в раннем периоде у данных детей могут быть трудности с сосательным рефлексом, дисфагии, неудачи в грудном вскармливании [Zanardo V, Gambina I, Begley C et al. 2011].

Регуляция пищевого поведения многогранный и многоуровневый процесс, при этом весомую часть в ней играет гормональная регуляция. Существует большое количество гормонов, которые оказывают влияние на процесс употребления пищи и аппетит, в их числе гормоны таких групп, как адипокины и инкретины. Согласно исследованиям в неонатальном периоде недоношенные новорожденные имеют отличные от доношенных сверстников уровни

инкретинов и адипокинов, однако степень их влияния на организм остается недостаточно изученным. Представляет интерес оценка концентрации гормонов в отдаленном катамнезе у данной группы детей. Следует отметить, что и характер секреции инкретиновых гормонов, а также их взаимодействие между собой и влияние на пищевое поведение изучены недостаточно. В настоящее время исследование типов пищевого поведения во взаимосвязи с уровнем адипокинов и инкретинов позволит получить более широкую информацию и даст возможность углубить представления о патогенезе метаболических расстройств у такой группы населения с высоким риском патологии как дети, родившиеся недоношенными. Поскольку процесс питания включает в себя как психологический аспект, так и гормонально-метаболический, необходимо рассматривать питание как взаимодействие этих компонентов. Таким образом, изучение пищевого поведения, гормонов адипокинового и инкретинового ряда позволят реализовать персонализированный подход в тактике ведения детей, рожденных преждевременно в дальнейших возрастных периодах.

**Цель исследования:** дать характеристику гормонов жировой ткани (адипокинов) и инкретинов и установить их взаимосвязи с типами расстройств пищевого поведения у детей и подростков, рожденных недоношенными.

**Задачи исследования:**

1. Оценить параметры физического развития и особенности пищевого поведения у детей, рожденных преждевременно в отдаленном катамнезе.
2. Изучить концентрацию адипокинов и инкретинов плазмы крови у подростков, рожденных недоношенными.
3. Установить взаимосвязь уровней адипокинов и инкретинов с типами пищевого поведения, параметрами физического развития, метаболическими параметрами у подростков, рожденных недоношенными в отдаленном катамнезе.
4. Определить возможные значимые ассоциации между нарушениями пищевого поведения и уровнем адипокинов, инкретинов.

**Научная новизна.** Впервые определены концентрации адипокинов (висфатина, адипонектина) и инкретинов(ГПП-1,ГПП-2,ГИП) у детей и подростков с учетом срока гестации при рождении.

Впервые проведен сравнительный анализ углеводного обмена с помощью перорального глюкозотолерантного теста, а также оценка секреции инкретинов в ходе него у детей, родившихся недоношенными в отдаленном катамнезе.

Впервые установлена взаимосвязь между показателями концентрации адипокинов, инкретинов в сыворотки крови и типами нарушений ПП, показателями физического развития у

детей и подростков, родившихся недоношенными в сравнительном аспекте.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате исследования получены новые фундаментальные знания, раскрывающие влияние преждевременного рождения на формирование нарушений пищевого поведения, гормональную активность жировой ткани и инкретиновых гормонов в популяции детей и подростков в возрасте 10-17 лет 11мес, родившихся недоношенными.

Показана важность определения типологии пищевых девиаций. Ранняя оценка особенностей пищевого поведения ребенка поможет выделить пациентов с риском развития ожирения, что требует разработки программ, направленных на профилактику ожирения в детском возрасте. Рекомендовано использование специально разработанных валидизированных опросников для выявления пищевых девиаций с целью профилактики и персонализированной тактики ведения детей с избыточной массой тела.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Уровень висфатина у детей, родившихся недоношенными, ниже по сравнению с доношенными сверстниками, преимущественно за счет девочек. К пубертатному периоду концентрации адипонектина, ГПП-1, ГПП-2 и ГИП натощак у детей, рожденных недоношенными, находится на схожих уровнях с доношенными сверстниками.
2. Адипокины (висфатин и адипонектин) не имеют взаимосвязей с типами пищевого поведения в рамках опросника DEBQ. Концентрация ГПП-1 имеет прямую связь с ограничительным типом пищевого поведения у детей, что подтверждает ингибирующий эффект инкретина на прием пищи.
3. Существуют различия в динамике секреции инкретинов у детей в зависимости от срока гестации при рождении. У детей, рожденных преждевременно в отдаленном катамнезе уровень стимулированного ГИП выше, чем у группы сравнения. Кроме того, уровень стимулированного ГИП имеет прямую связь с ОТ/ОБ, что указывает на его высокий постпрандиальный уровень как потенциальный фактор риска абдоминального типа жировоголожения в данной группе детей.

**Апробация диссертации.** Основные положения диссертационной работы представлены в виде публикаций, и докладов:

- III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва 2017
- III Московский Городской Съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии», Москва 2017
- XX Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва 2018

- II Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», г. Санкт-Петербург 2018

-XXI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва 2019

Основные результаты работы были представлены на конкурсе работ молодых ученых в рамках XXI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва 2019.

#### **Декларация личного участия автора.**

Личный вклад соискателя заключался в непосредственном проведении анкетирования, клинико-инструментального обследования участников исследования, оценки пищевого поведения, обработке и интерпретации полученных результатов, выполнении статистического анализа, подготовке публикаций по теме исследования и результатам выполненного исследования.

#### **Публикации результатов исследования.**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 135 источников. Научная работа изложена на 87 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 13 рисунками.

### **ВЫВОДЫ**

1. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более низкие показатели Z-score роста(-0,52[-1,1;0,27]) по сравнению со своими доношенными сверстниками (0,89[0,17;1,17])( $p<0,001$ ).
2. Компоненты метаболического синдрома (в соответствии критериям IDF, 2007г.) регистрируются чаще у детей, рожденных преждевременно(68,3% против 23,3% детей группы сравнения( $\chi^2=6,828,p=0,015$ )). Проявление метаболического синдрома, такое как абдоминальный тип ожирения (обхват талии выше 90 перцентиля) чаще регистрировался у детей и подростков, рожденных преждевременно( $\chi^2=4,63,p<0,05$ ). Артериальная гипертензия (АД выше 95 перцентиля) также чаще фиксировалась среди детей и подростков, родившихся недоношенными( $\chi^2=21,94,p<0,001$ ). Биохимические компоненты метаболического синдрома не имели значимых различий среди детей в зависимости от срока гестации при рождении.

3. Нарушение пищевого поведения, как самостоятельный феномен, достаточно часто (более 40%) встречается в обеих группах и имеет гендерные различия. У девочек, родившихся преждевременно, реже имелись ограничительный и эмоциогенный типы нарушения ПП по сравнению с их доношенными сверстницами ( $p < 0,001$ ). Среди мальчиков, напротив, более выраженные нарушения ПП отмечались в основной группе по шкале эмоциогенного ПП ( $p = 0,001$ ).
4. Существует общая закономерность прямой взаимосвязи баллов по ограничительной шкале ПП с индексом TuG. При субанализе по подгруппам в зависимости от срока гестации при рождении и гендера выявлены разнородные результаты. С учетом показателей дислипидемии (уровень ТГ и индекс TuG) можно считать, что данные изменения при ограничительном типе ПП у детей, рожденных недоношенными и при эмоциогенном ПП у доношенных сверстников являются потенциальными признаками реализации инсулинорезистентности и метаболического синдрома.
5. Уровень висфатина у детей, родившихся недоношенными, ниже по сравнению с доношенными сверстниками, преимущественно за счет девочек. К пубертатному периоду концентрации адипонектина, ГПП-1, ГПП-2 и ГИП у детей, рожденных недоношенными, находится на схожих уровнях с доношенными сверстниками.
6. Висфатин и адипонектин не имеют взаимосвязей с нарушениями пищевого поведения в рамках опросника DEBQ. Концентрация ГПП-1 имеет прямую связь с ограничительным типом пищевого поведения у детей, что подтверждает ингибирующий эффект инкретина на прием пищи.
7. Уровень стимулированного ГИП выше у детей, рожденных недоношенными, также у данной группы детей именно стимулированный ГИП имел связь с ОТ/ОБ, что возможно указывает на его высокий постпрандиальный уровень как фактор риска абдоминального типа жировоголожения.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Подпорина М. А. Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему / М. А. Подпорина [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского: науч.-практ. мед. журн. / Союз педиатров России. - М. : Педиатрия. - 2017г. № 1.
2. Рафикова Ю.С. Состояние здоровья подростков, родившихся недоношенными и их родственников первой и второй степеней родства // Современные проблемы науки и образования [электронный ресурс] / Ю. С. Рафикова, Е.В. Лошкова М. А. Подпорина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26029>

3. Подпорина, М.А. Пищевое поведение и физическое развитие у детей-подростков, родившихся недоношенными в отдаленном катамнезе/ М.А.Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В.Саприна //III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1-4 марта 2017.-Москва.- С. 96.
4. Подпорина М. А. Роль адипокинов и инкретинов в нарушении пищевого поведения детей / М. А. Подпорина, Ю. С. Рафикова, Т. В. Саприна // Вопросы детской диетологии. - 2017. - Том 15, № 5. - с. 22-28.
5. Подпорина, М.А. Особенности липидного и углеводного обмена у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А.Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова // XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 16-18 февраля 2018 . – Москва.- С.254.
6. Рафикова, Ю.С. Особенности физического развития и пищевого поведения у детей и подростков, рожденных недоношенными / Ю.С. Рафикова, Е.В. Лошкова, М.А.Подпорина // XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 16-18 февраля 2018 . – Москва.- С.254.
7. Рафикова Ю.С. Отдаленные последствия недоношенности: нарушения физического развития и пищевого поведения детей и подростков/Ю.С. Рафикова, М.А.Подпорина, Т.В. Саприна //Бюллетень сибирской медицины. – 2018. - Том 17, №2. - с. 80–92.
8. Подпорина, М.А. Компоненты метаболического синдрома у детей и подростков, родившихся недоношенными / М.А.Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В.Саприна // Конгресс с международным участием «Здоровые дети- будущее страны», 24-25 мая 2018.- Санкт-Петербург.- С. 381.
9. Рафикова Ю. С. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? / Ю.С. Рафикова, М.А. Подпорина, Т.В. Саприна // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. - 2019. – Том 23, №1.
10. Подпорина, М.А. Анализ ассоциаций между пищевым поведением и уровнем адипокинов и инкретинов у детей и подростков родившихся недоношенными / М.А.Подпорина, Ю.С. Рафикова, Т.В.Саприна // XXI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 15-17 февраля 2019 . – Москва.- С.322.

## Список сокращений

DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) – Голландский опросник пищевого поведения  
НОМА-IR (Homeostasis model assessment) – гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину

IDF (International Diabetes Federation) – Международная диабетическая федерация

Me- медиана

SDS (standard deviation score)-коэффициент стандартного отклонения

TyG (Triglyceride-glucose)- индекс триглицериды-глюкоза

АД- артериальное давление

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АСТ -аспартатаминотрансфераза

ВОЗ– Всемирная организация здравоохранения

ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (гастроингибиторный пептид)

ГПП-1– глюкагоноподобный пептид-1

ГПП-2– глюкагоноподобный пептид-2

ЗВУР– задержка внутриутробного развития

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест

ПП – пищевое поведение

ТГ – триглицериды