

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ

В. Попова, доктор медицинских наук,
А. Кожин, доктор медицинских наук, профессор,
А. Афонин, доктор медицинских наук, профессор,
М. Даурбекова, А. Кочурова, Ю. Мегидь
Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России,
Ростов-на-Дону
E-mail: angelikan777@mail.ru

Описаны изменения элементного состава мочи у мальчиков-подростков с функциональной задержкой полового развития (ФЗПР) при наличии ожирения и на фоне пониженной массы тела. В этиологии ФЗПР показана роль дефицита хрома; характерно также снижение концентрации в моче цинка и селена.

Ключевые слова: Селцинк Плюс, репродуктивная система, ожирение, задержка полового развития.

Как известно, адекватность развития пубертатного периода онтогенеза человека зависит во многом от оптимально и своевременно сформировавшихся механизмов регуляции гомеостаза, генетических особенностей индивида. Нередко нарушения сопровождаются ожирением различной этиологии. Наиболее легкий вариант — алиментарно-конституциональная форма патологии, при которой, как и при других, отмечаются эндокринные дисфункции, в том числе репродуктивного профиля.

Всевозможные «поломки», временно компенсируемые напряжением регуляторных комплексов, дают о себе знать позже. Очевидно, что корни полиэтиологических нарушений функции репродукции закладываются еще в детском периоде. Для своевременного купирования возможных аномалий необходима идентификация ранних их предикторов еще в подростковом возрасте.

Одной из ранних, ювенильных форм патологии репродукции является функциональная задержка полового развития (ФЗПР) у подростков. В ее этиологии значительную роль играют физические и химические факторы среды [1, 2]. Морфофункциональные изменения в регуляторных и эффекторных органах, возникающие под влиянием повышенного или пониженного содержания химических элементов (ХЭ) или их дисбаланса, называют микроэлементозами (МТОЗ) [3]. Чаще они возникают вследствие техногенного загрязнения среды. Выяснено, что ХЭ, находясь в организме, взаимодействуют между собой по типу синергизма или антагонизма, биологически влияя на те или иные морфофункциональные интеграции регуляторных систем в течение всего онтогенеза [4].

Общепризнано, что поступление, метаболизм, специфическое накопление и выделение ХЭ регулируются специальной биологической системой микроэлементного гомеостаза (БСМГ). На нее влияет ряд физиологических интеграций: генетическая программа в каждой клетке, эндокринные же-

лезы, гипоталамус и эпифиз, иммунная система организма. Механизмы саморегуляции БСМГ полностью не выявлены [3], но есть основания считать, что в их реализации работает принцип обратной связи.

При физиологических концентрациях ХЭ-антагонистов, характерных для нормы, их биологические воздействия эволюционно сбалансированы. К ним организм адаптирован. В то же время инвазия в него ксенобиотиков провоцирует нарушения равновесия между биологическими эффектами ХЭ и, следовательно, метаболическими реакциями, обеспечивающими БСМГ.

Некоторые МТОЗ приводят к задержке развития организма (дефицит цинка – Zn, селена – Se), а также могут индуцировать рост уровня продуктов перекисного окисления липидов, появление ожирения, предрасположенности к сахарному диабету типа 2 (дефицит хрома – Cr), что сопровождается гипергликемией [5, 6]. Ожирение вследствие МТОЗ потенцирует повышение уровня лептина и тем самым – снижение гормонопродукции гонад, что сопровождается ФЗПР. Общеизвестно, что слабая обеспеченность организма пищевыми антиоксидантами является фактором риска свободнорадикальной патологии, проявляющейся многочисленными клиническими синдромами, в том числе метаболического характера.

Недостаточное поступление в организм микроэлементов детерминирует снижение резистентности к инфекционным агентам.

Так, показано, что дефицит Zn вызывает не только угнетение процесса выработки Т-лимфоцитов, но и нарушение продукции цитокинов. Эта тенденция способствует возникновению аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитных состояний. Иммуностимулирующие эффекты Zn потенцирует Se, который повышает продукцию интерлейкина-2, усиливает клеточный и гуморальный ответ на микробную агрессию [7].

Совершенствование диагностики этиологических аспектов ФЗПР и его этиотропной терапии – одна из актуальных проблем детской эндокринологии. Этот вопрос еще не получил должного развития, хотя есть сведения об успешном применении в коррекции МТОЗ микронутриентов, отличающихся антиоксидантными свойствами [8].

Целью данного исследования стала разработка модификации способа этиологической диагностики ФЗПР у мальчиков с МТОЗ и восстановительной терапии с помощью препарата Селцинк Плюс.

В исследование были включены 38 мальчиков в возрасте 12–13 лет, проживающих в разных районах Ростова-на-Дону, у которых во время медосмотров была обнаружена ФЗПР. Из обследования исключили подростков с явлениями крипторхизма, а также гипогонадизма, в этиологии которых могли участвовать генные мутации. По данным анкетирования, признаков задержки полового развития у родителей не было, у обследуемых матерей отмечалось нормальное течение беременности, родов и послеродового периода.

Дети с признаками ФЗПР (выявленными при визуальном осмотре) были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с ФЗПР (n=18) на фоне недостаточного питания без симптомов соматической патологии; 2-я – обследованные (n=20) с ФЗПР, страдающие ожирением I–II степени. В 3-ю, контроль-

ную группу вошли мальчики (n=10) с нормальным половым и физическим развитием, проживающие в экологически чистом районе города.

В ходе обследования проводили:

- анализ анамнестических данных;
- антропометрические исследования с оценкой ростового индекса (РВИ);
- оценку полового развития по шкале Таннера;
- биохимические исследования (глюкоза крови и липидограмма);
- гормональные исследования (определение гонадотропинов: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, общего тестостерона, лептина, тироксина методами иммуноферментного анализа (ИФА);
- определение содержания ХЭ в утренней моче атомно-абсорбционными методом.

Последний фрагмент исследований был обусловлен кулуляцией многих ХЭ в тканях организма; следовательно, анализ их концентрации в моче отражает степень загрязнения ХЭ внутренней среды организма.

Результаты биомедицинских показателей обрабатывали с помощью лицензионного пакета Statistica 6.0 в среде MedCalc 11.4.2. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При изучении антропометрических данных у обследованных были выявлены значительные различия РВИ между группами: в норме – 350–400 отн. ед., в 1-й группе, на фоне отставания роста и массы тела – в среднем $342,3 \pm 3,2$ отн. ед., во 2-й группе, при избыточной массе тела и ожирении – $432,5 \pm 4,1$ отн. ед., в контрольной группе – $389,7 \pm 3,8$ отн. ед.

Половую зрелость оценивали с использованием шкалы Таннера, у большинства обследованных 1-й группы была I–II стадия полового развития, в контроле – III–IV стадия.

При биохимических исследованиях обнаружены изменения липидного обмена у детей 2-й группы. Так, показатели общего холестерина (ОХ) достигали $5,33 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), т.е. находились в зоне риска для подростков этого возраста. Очевидно, это было детерминировано избыточным питанием, гиподинамией, несоблюдением режима дня, что выяснилось в ходе анкетирования. В то же время показатели ОХ у обследованных 1-й группы были ниже ($2,8 \pm 0,1$ ммоль/л), чем в контроле. Со стороны углеводного обмена (глюкоза крови) значимых различий не выявлено.

Самые низкие показатели гонадотропных гормонов и тестостерона наблюдались в 1-й группе, что соответствовало наиболее низким физическим параметрам наружных половых органов; достоверных различий между 2-й и контрольной группой не было. Как видно из табл. 1, обнаружены существенные отличия в уровне лептина (триггер развития пубертата) у детей 2-й группы. Избыток или недостаток этого гормона в период

Таблица 1

Группа	Содержание гормонов в крови у обследованных (M±m)				
	ЛГ	ФСГ	Общий тестостерон	Лептин	Тироксин
	МЕ/л		нмоль/л		
1-я	1,38±0,1*	1,84±0,15*	9,8±0,7*	5,8±0,3*	112,8±5,3*
2-я	2,86±0,2	2,15±0,17	12,7±1,5	11,9±0,7*	127,3±6,6
3-я (контроль)	3,37±0,3	2,92±0,22	17,8±2,3	8,6±0,4	136,3±6,8

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контролем (здесь и в табл. 3).

Таблица 2

Концентрация ХЭ (мкг/л) в утренней моче у обследуемых (M±m)

Группа	Pb	Cd	Cu	Zn	Se	Cr	Mn
1-я	23,3±3,1*	2,1±0,08*	23,4±3,3*	137,5±5,8*	11,2±1,3*	2,6±0,2	2,7±0,1
2-я	7,8±0,3	1,4±0,03	22,6±3,2*	241,7±7,3	16,6±1,6	2,0±0,2*	2,1±0,2*
3-я	8,08±0,1	1,6±0,05	38,6±4,1	279,8±7,6	18,9±1,9	3,3±0,3	3,2±0,3

Примечание. * – различия существенны по сравнению с контролем.

полового созревания индуцирует снижение гонадотропной функции гипофиза и, следовательно, может вызывать задержку наступления пубертата [9]. Следовательно, возможным этиологическим моментом возникновения ФЗПР у детей 2-й группы являлась повышенная концентрация лептина в крови.

Более низкий уровень тироксина у обследованных 1-й группы наводил на мысль о снижении у них функциональной активности гипоталамуса и аденогипофиза.

Как известно, помимо гормонов, на процессы роста и полового развития существенно влияет определенный набор ХЭ, относящихся к разным группам в соответствии с биологической классификацией. Большинство из них – эссенциальные. Антагонистическое влияние на процессы полового развития оказывают токсические ХЭ. В связи с этим для более углубленного изучения этиологии ФЗПР были проведены аналитические исследования по идентификации элементного статуса подростков.

О насыщенности организма определенными ХЭ судили по их показателям, регистрируемым в утренней моче дважды в месяц (чтобы избежать возможной случайности, связанной с особенностями питания накануне взятия материала).

Из данных табл. 2 можно заключить, что показатели ХЭ у детей 1-й группы имели определенные отличия от таковых в других группах. Показатели уровня свинца (Pb) и кадмия (Cd) были достоверно выше, а концентрация Zn и Se – заметно ниже, чем во 2-й и 3-й группах. Во 2-й группе обнаружены более низкие, чем в 3-й группе (контроль), показатели меди (Cu), Cr, марганца (Mn). Очевидно, это было связано с особенностями геохимического фона среды обитания, питания, влияния техногенных факторов, характерных для мест проживания детей данной группы.

Можно думать, что обнаруженный дефицит ряда ХЭ (Cu, Cr) у детей 2-й группы потенцирует нарушения липидного обмена, поскольку они влияют на синтез жиров, активность липаза. Поэтому их недостаток способствует повышению в крови уровня холестерина и триглицеридов, а также развитию ожирения алиментарного характера вследствие пролиферации адипоцитов. Известно также, что дефицит Cr отрицательно влияет на репродуктивные функции [10]. Следовательно, в механизмах возникновения ожирения у мальчиков 2-й группы определенную роль, помимо лептина, мог играть и феномен МТОЗ.

В дальнейшем были проанализированы соотношения ряда ХЭ-антагонистов, которые вследствие особенностей

взаимовлияния могут ослаблять эффекты друг друга в отношении тех или иных физиологических функций.

Эта эволюционно сформировавшаяся особенность саморегуляции гомеостаза позволяет сохранять оптимальное течение физиологических процессов при незначительных колебаниях концентраций ХЭ. Данное явление

характерно для ХЭ с низкой гомеостатической емкостью (Zn, Se, Cu, железо и др.). Возникающее в организме превышение их количества быстро отражается на темпах и показателях онтогенеза [5]. Целесообразность использования указанного диагностического приема показана нами ранее (была описана зависимость выраженности менструальной дисфункции от дисбаланса пар некоторых ХЭ-антагонистов; патент №2428694, 2011).

Во 2-й группе рассматриваемые соотношения ХЭ не отличились от таковых в группе сравнения (табл. 3). Это лишь раз подчеркивает возможную роль лептина в этиологии у обследованных ФЗПР.

Из табл. 3 видны весьма значительные отличия от контрольных соотношений пар ХЭ-антагонистов Zn/Pb, Pb/Se, Zn/Cd.

С учетом стимулирующей роли Zn и Se в развитии пубертата выявленное нами более высокое содержание Pb и Cd, возможно, выступало триггером эндокринных дисфункций, которые наблюдались у детей 1-й группы.

Можно предположить, что ФЗПР в 1-й группе было МТОЗ-этиологии, а во 2-й – смешанного характера.

Одним из важнейших моментов этиологии и патогенеза ФЗПР у детей 1-й группы является резкое отличие от контроля показателей соотношений Zn/Pb, Pb/Se (в 5,8 раза), Zn/Cd (в 2,7 раза), Cd/Se (в 2 раза). Как известно, физиологическое влияние Zn и Se на организм, помимо других эффектов, отличается выраженной репротропностью. От их оптимального подержания в специфических тканях и соотношений с ХЭ-антагонистами (индексы) зависят адекватность развития половых органов, а также качество спермы [10, 11].

Так, известно, что Se необходим для биосинтеза тестостерона и нормального развития сперматозоидов [11]. Zn, стимулируя белковый обмен, обеспечивает рост и развитие вторичных половых признаков, концентрируясь в органах половой системы. Он участвует в генетической экспрессии факторов роста и регуляции апоптоза [12]. Самые высокие его концентрации обнаружены в предстательной железе [12]. Он входит в состав семенной жидкости, при его дефиците возникает мужское бесплодие [13]. Патология предстательной железы бывает индуцирована также избытком Cd, что сопровождается нефропатией [5].

В связи с этим обращали на себя внимание более высокие значения концентраций Cd у обследуемых 1-й группы. Учитывая, что этот токсичный ХЭ является антагонистом Zn, Se и некоторых других эссенциальных ХЭ, можно думать о его возможном участии в ретардации пубертатных процессов у обследуемых.

Полученные данные убеждают в важной роли МТОЗ в развитии ФЗПР на фоне как дефицита, так и избытка массы тела. С учетом собранной диагностической информации мы разработали тактику лечения данного процесса при использовании препарата Селцинк Плюс, а также сорбентов, способствующих элиминации токсичных ХЭ из организма. Таким образом, на 1-м этапе восстановительная терапия отличалась этиотропным характером.

Таблица 3

Соотношение концентрации ХЭ (отн. ед.) в суточной моче у обследуемых

Группа	Zn/Pb	Zn/Cd	Pb/Se	Cd/Se
1-я	5,95±0,5*	68,5±5,1*	2,07±0,2*	0,18±0,01*
2-я	30,2±1,8	173,1±8,2	0,47±0,01	0,084±0,005
3-я	35,2±2,1	175,3±8,3	0,43±0,01	0,085±0,005

Как известно, Селцинк Плюс содержит такие активные компоненты, как Zn – 8 мг, витамин С – 180 мг, Se – 0,05 мг, токоферол – 35 мг, β-каротин – 7,2 мг.

Перечисленные ингредиенты обуславливают его мощное антиоксидантное действие, предохраняющее организм от влияния негативных внешних факторов, угнетающих метаболизм, ингибирующих иммунорезистентность, процессы роста и развития как физико-химической, так и инфекционной природы.

Препарат принимали по 1 таблетке 1 раз в день, в течение 1 мес. Детям с избыточной массой тела подбирали соответствующую диету.

После курса приема микронутриентов был проведен элементный анализ мочи, а также гормональные анализы, рутинные биохимические тесты по определению неспецифической резистентности организма.

Специфические показатели, позволяющие диагностировать ФЗПР, приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, лучший результат получен в 1-й группе. Позитивное изменение соотношений концентраций сопровождалось возрастанием секреции тестостерона. Динамика этого процесса намного ярче выражена, чем во 2-й группе. Выявленный феномен является частным подтверждением правила Лейтеса, описывающего ответные реакции физиологических систем на корригирующее воздействие в зависимости от исходного функционального состояния.

Нарастание уровня тестостерона, тироксина и гонадотропинов у детей этой группы в пределах разброса возрастной нормы сохранялось в течение 3 мес наблюдения в катамнезе. Иммунобиохимические показатели крови отличались положительной динамикой.

С учетом векторов тропизма биологической активности компонентов препарата можно думать, что механизм терапевтического действия включает в себя полиморфные воздействия на регуляторные составляющие БСМГ (см. рисунок).

Во 2-й группе (ФЗПР на фоне ожирения) назначение препарата Селцинк Плюс в течение 1 мес не вызвало достоверных изменений в регистрируемых показателях, хотя имела место нерезко выраженная положительная динамика. В связи с этим курс приема был продолжен в сочетании с диетой. Такой сочетанный курс позволил добиться ожидаемого результата – регистрируемые показатели вплотную приблизились к параметрам, характерным для здоровых. Больным было рекомендовано придерживаться назначенной диеты и через полгода сделать повторные контрольные анализы, включающие определение биомаркеров специфических для тех или иных ХЭ (энзимы): в данном случае – щелочную фосфатазу (Zn) и глутатионпероксидазу (Se).

Таким образом, предложенная модификация этиотропной диагностики ФЗПР позволила разработать схему патогенетической терапии, которая способствовала повышению эффективности коррекции этого процесса.

Литература

1. Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю. Задержка полового развития мальчиков // Пробл. эндокринологии. – 2009; 5: 19–23.

Бионеорганические показатели у детей до и после курса микронутриентной терапии

Таблица 4

Группа	Zn/Pb	Pb/Se	Общий тестостерон, нмоль/л	Zn/Pb	Pb/Se	Общий тестостерон, нмоль/л
	отн. ед.			отн. ед.		
	до лечения			после лечения		
1-я	5,95±0,5	2,07±0,2	9,8±0,7	14,8±0,8*	1,02±0,01*	15,1±1,8*
2-я	30,2±1,8	0,47±0,01	12,7±1,5	33,6±1,9	0,41±0,01	13,6±1,6
3-я	35,2±2,1	0,43±0,01	17,8±2,3	–	–	–

Примечание. * – различие достоверны по сравнению с показателями до лечения.



2. Смирнов В.В., Маказан Н.В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2012; 1: 30–4.

3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроментозы человека / М.: Медицина, 1991; 496 с.

4. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / М.: ОНИКС 21 век, 2004; 218 с.

5. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро и микроэлементов у человека и животных / СПб: Наука, 2008; 544 с.

6. Vincet J. Elucidating a biological role of chromium at a molecular level // Acc. Chem. Res. – 2000; 33: 503–10.

7. Серов В.Н. Рациональная витаминотерапия беременных: методические рекомендации для врачей общей практики / М.: Unipharm Inc., 2007; 32 с.

8. Мазо В.К., Гмошинский И.В. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов / М.: Миклош, 2009; 208 с.

9. Войнов В.Б., Хренкова В.В. Практикум по валеологии для высших учебных заведений / Ростов: Изд-во «ЦВВР», 20014 252 с.

10. Чагай Н.Б., Тумилович Л.Г. Лептин и репродуктивные органы-мишени // Пробл. репродукции. – 1998; 3: 7–13.

11. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы и медицина / М.: ОНИКС 21, 2004; 272 с.

12. Boitani C., Puglisi R. Selenium a key element of spermatogenesis and male fertility // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008; 36: 65–73.

13. Prasad A. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later // Trace Elem. Med. Biol. – 2012; 26: 66–9.

14. Тер-Аванесов Г.В. Мужское бесплодие. Гинекология, рук-во для врачей. Под ред. В.Н. Серова / М.: Литтерра, 2008; с. 227–48.

COMBINATION THERAPY FOR RETARDED SEXUAL FUNCTIONAL DEVELOPMENT IN ADOLESCENT BOYS
V. Popova, MD; Professor A. Kozhin, MD; Professor A. Afonin, MD; M. Daurbekova; A. Kochurova; Yu. Megid
 Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don

The paper describes the elemental composition of urine in adolescent boys with retarded sexual functional development (RSFD) in overweight or underweight. Chromium deficiency is shown to play a role in the etiology of RSFD; decreased urinary zinc and selenium concentrations are also characteristic.
Key words: selenium, zinc, reproductive system, obesity, retarded sexual development.