

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

В. Попова, доктор медицинских наук, профессор,
А. Кожин, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Мегидь,
Е. Романова, кандидат медицинских наук
Ростовский научно-исследовательский институт
акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону
E-mail: koshamegid@bk.ru

Представлены результаты обследования мальчиков 2 групп с алиментарным ожирением разной степени тяжести и признаками функциональной задержки полового развития (ФЗПР). Обнаружена зависимость между содержанием хрома и марганца в утренней моче и выраженностью ожирения. Кроме того, у детей с дефицитом указанных химических элементов, помимо ожирения, были признаки гипоинсулинемии и гипергликемии. При отсутствии признаков микроэлементоза триггером ожирения в сочетании с ФЗПР являлся повышенный уровень лептина. Эти данные обосновывают необходимость модификации алгоритма скринингового диагностического обследования молодежи, страдающей ожирением, и этиотропной терапии.

Ключевые слова: эндокринология, ожирение, микроэлементоз, диагностика.

Избыточная масса тела — одно из распространенных обменных заболеваний детей и подростков в экономически развитых странах (частота — 20–25%, особенно в возрасте 12–14 лет). Россия входит в 1-ю пятерку стран мира, лидирующих по распространенности этой патологии, и ее динамика не внушает оптимизма.

Данная тенденция связана с тем, что экономический кризис привел к изменению рациона питания (преобладают более дешевые, углеводсодержащие продукты, что влечет за собой перенапряжение адаптационных механизмов пищеварительной системы и формирование донозологических состояний).

Ведущим патогенетическим механизмом экзогенного (алиментарного) ожирения является несоответствие между поступающим объемом пищи и энерготратами организма. Этот дисбаланс индуцирует акселерацию роста адипоцитов и как следствие — возрастание массы тела. Однако данный процесс может быть связан и с метаболическими дефектами, обусловленными «поломками» энзимных систем, а также с гиперпродукцией лептина [1], что может детерминировать скопление триглицеридов в адипоцитах даже при нормальном рационе. Кроме того, усиленное отложение липидов создает условия для возникновения атеросклеротических проявлений еще в раннем возрасте.

Помимо названных факторов, причиной ожирения детей и его осложнений могут быть техногенные микроэлементозы (МТОЗ), оказывающие самые разные патогенные воздействия на регуляторные комплексы, что обуславливает аномалии онтогенеза. Ожирение зачастую сопровождается снижением

секреции половых гормонов, приводящим к развитию функциональной задержки полового развития (ФЗПР), снижению адаптационных возможностей детей [2, 3].

По данным литературы можно выделить ряд химических элементов (ХЭ), дисбаланс которых приводит к развитию ожирения с последующими характерными для него гормонально-метаболическими нарушениями. К этим ХЭ относятся медь, хром, марганец, являющиеся компонентами множества ферментов, участвующих в гормонопозе, свободнорадикальном окислении, утилизации жиров, гипогликемических эффектах инсулина и других метаболических реакциях. Недостаток указанных ХЭ в организме может быть связан как с их дефицитом в рационе, так и с конкурирующим влиянием специфических ХЭ-антагонистов, если содержание последних в пищевых продуктах превышает оптимальный уровень [4].

При физиологических концентрациях ХЭ-антагонистов в организме, характерных для нормы, их биологические эффекты эволюционно сбалансированы, к ним организм адаптирован. В то же время депонирование в нем ксенобиотиков провоцирует нарушения равновесия между физиологическими эффектами ХЭ и, следовательно, метаболическими реакциями, обеспечивающими гомеостаз. Роль МТОЗ в развитии у подростков алиментарного ожирения и его осложнений относительно мало изучена, хотя показана их этиологическая роль в формировании ФЗПР, довольно часто сопровождающей ожирение у детей [5]. По данным И.И. Дедова [6], до 5% детей в популяции отличаются наличием этой комбинированной патологии, особенно распространенной в экологически неблагоприятных районах.

В связи с этим уточняющим приемом этиологической диагностики ожирения может стать определение соотношений наноконцентраций в биосубстратах ХЭ-антагонистов, ослабляющих влияние друг друга на одни и те же физиологические процессы (гемопоз, гормонопоз, липогенез и др.). Ранее нами, исходя из этого принципа, была предложена модифицированная этиологическая диагностика дисфункции яичников у девушек (патент №242869; 2011), проживающих на территориях с высоким уровнем ксеногенного загрязнения среды.

Дифференциация ожирения, причиной которой были МТОЗ, с ожирением обменного или генетического характера — актуальный и недостаточно изученный вопрос клинической эндокринологии. Уточнение причины увеличения массы тела определяет специфику лечения и способствует прогнозированию болезней, ассоциированных с ожирением.

Нашей целью было патогенетически обосновать модификацию способа этиологической диагностики алиментарного ожирения у мальчиков-подростков с учетом данных бионеорогической диагностики, сопоставляемых с антропометрическими и клинико-биохимическими показателями.

Анализировали данные обследования мальчиков-подростков 12–13 лет, у которых при медосмотре было выявлено ожирение I–II степени. Жалоб дети при осмотре не предъявляли. Группа сравнения (n=10) состояла из здоровых детей того же возраста с нормальной массой тела.

Выделены 2 группы мальчиков с ожирением. Мальчики I-й группы (n=28) проживали в промышленной зоне города, среда которой, по данным Роспотребнадзора, отличалась постоянным интенсивным загрязнением ксенобиотиками. Мальчики 2-й группы (n=20) жили в экологически чистом пригородном районе, как и мальчики группы сравнения (3-я группа).

При сборе анамнеза установлено, что все обследуемые дети родились доношенными, у их родителей не отмечалось эндокринной патологии; следовательно, у детей нарушения не имели наследственного характера.

Гендерный характер исследования (только мальчики) позволил получить более однородную в физиологическом отношении информацию, что облегчало ее интерпретацию.

Группы были разбиты на подгруппы *a* и *b* в зависимости от степени ожирения (I и II), согласно классификации Ю.А. Князева по индексу массы тела (ИМТ).

Обследование включало в себя следующие разделы:

- анализ анамнестических данных и данных антропометрии с последующим вычислением ИМТ;
- оценку полового развития по шкале Таннера;
- гормональные исследования: определение уровней в сыворотке крови тестостерона, лептина, инсулина, кортизола, тироксина методом иммуноферментного анализа;
- общеклинический анализ и биохимические исследования крови: липидография, определение уровня глюкозы, общей щелочной фосфатазы (ЩФ);
- определение содержания ХЭ в утренней моче атомно-абсорбционным методом.

При обработке результатов пользовались лицензионным пакетом прикладных программ Statistica 6.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Обследование осуществляли в амбулаторных условиях в зимне-весенний период года.

По анамнестическим данным изучили структуру общей заболеваемости детей за последние 3 года. Установлено, что болезни органов дыхания доминировали в обеих основных группах; 2-е место занимали болезни мочевыделительной системы в 1-й группе и патология органов пищеварения — во 2-й. На 3-м месте в обеих группах были ЛОР-заболевания аллергической природы. Большинство обследованных обеих групп относились к категории часто болеющих детей.

В группе сравнения на 1-м месте в структуре заболеваемости была патология респираторной системы, на 2-м — аллергические заболевания респираторного характера и кожи, на 3-м — миопия.

При изучении антропометрических данных выявлены определенные различия между группами по показателю ИМТ. В 1-й группе более чем в 60% случаев ожирение было более выраженным, чаще отмечалась его II степень, т.е. $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$. У детей 2-й группы преобладала I степень ожирения ($ИМТ = 26–30 \text{ кг/м}^2$).

Дети обеих основных групп отличались определенной задержкой полового развития по шкале Таннера. В 1-й группе I стадия гендерного развития определена у 71,1% мальчиков, во 2-й — у 60%; III и IV стадии гендерного развития не отмечены. В группе сравнения у 80% обследованных зафиксирована III–IV стадия полового развития, у 20% — II.

Для повышения информативности морфометрических данных о функциональном состоянии детей и их адаптационных возможностях были проведены обзорные биохимические исследования. У детей 1-й группы выявлено снижение активности ЩФ. Этот феномен характерен для любых гипофункциональных состояний — гипотиреоза, токсикопатии, постстрессовых реакций и др. Во 2-й группе имелась лишь тенденция к снижению активности ЩФ (табл. 1).

При определении в крови детей показателей липидного обмена оказалось, что в 1-й группе они были достоверно выше, чем во 2-й (см. табл. 1), что особенно заметно при ана-

лизе этих показателей у детей подгрупп 1б и 2б и именно у них ИМТ достигал наиболее высоких значений.

Для более точной оценки нейроэндокринного гомеостаза с учетом морфофункциональных параметров были проведены соответствующие гормональные исследования (табл. 2).

Анализ (см. табл. 2) выявил у мальчиков 3-й группы более высокие показатели кортизола и тироксина, что свидетельствовало о более высокой резистентности детей с нормальной массой тела (3-я группа), чем у детей 1-й и 2-й групп. На это косвенно указывал и более высокий уровень активности ЩФ. Надо отметить, что у детей с наиболее высоким ИМТ показатели тироксина были более низкими, что, возможно, связано с кумуляцией в тканях щитовидной железы ксенобиотиков, свойственных району проживания подростков. Это могло отразиться на поступлении йода в тиреоидные клетки и индуцировать дефекты образования специфических энзимов, влияющих на синтез гормонов щитовидной железы.

Приведенные данные позволяют сделать заключение о снижении адаптационных возможностей у детей с ожирением, что подтвердилось при клинико-анамнестическом анализе: обнаружено, что большая часть этих детей относилась к категории часто болеющих.

У детей 1-й и 2-й групп были значительно снижены уровни тестостерона, что соответствовало и результатам морфометрических наблюдений, выявивших у этих подростков ФЗПР в сравнении с таковым у детей 3-й группы.

Недостаток тестостерона, вероятно, был детерминирован повышенной концентрацией в крови лептина, которая почти вдвое превышала таковую у мальчиков 3-й группы и была особенно высокой у детей 1-й группы. Возможно, это обусловлено особенностями их питания, стимулирующего увеличение массы тела.

Наши данные подтверждают сведения Н.Б. Чагая [7] о том, что повышенный уровень лептина в молодом возрасте, особенно в пубертатный период онтогенеза, на фоне избыточной массы тела индуцирует снижение гонадотропной функции. Это наблюдалось и нами, особенно у детей подгруппы 1б при оценке их половозрелости по шкале Таннера.

Возрастание избытка массы тела, сопровождающееся в 1-й группе гипoinsулинемией, могло быть связано с гиперпродукцией лептина. Как известно, этот гормон жировой ткани оказывает как тоническое, так и ингибирующее влияние на гипоталамический центр регуляции уровня жира в организме. Основу этой интеграции составляют 2 группы нейронов. По данным Д. Гриффина [8], лептин снижает активность

клеток аркуатных ядер гипоталамуса, которые синтезируют специфическое вещество – нейропептид Y, усиливающее аппетит, и реципрокно возбуждает нейроны, секретирующие анорексигенное вещество – α-меланоцитстимулирующий гормон (МСГ). Нейропептид Y совместно с глутаматом, гамма-аминомасляной кислотой, аланином и другими биогенными веществами относится к важнейшим орексигенным соединениям [9]. Он регулирует пищевое поведение, активируя прием пищи, в то время как МСГ подавляет этот процесс и потенцирует энергозатраты.

В этиологии возникновения избытка массы тела, как уже говорилось, играют роль некоторые изменения микроэлементного баланса. Для выяснения возможной роли геохимического фактора в формировании ожирения и ретардации пубертата был проведен анализ содержания в утренней моче ряда ХЭ, принимающих участие в регуляции обменных процессов, развитии иммунной и эндокринной систем, в том числе репродуктивного комплекса.

Как видно из данных табл. 3, уровни токсичных ХЭ, таких как мышьяк, свинец (наиболее распространенные загрязнители окружающей среды), были значительно выше у больных подростков, особенно 1-й группы, чем в контроле (3-я группа). У детей с ожирением определены и более высокие уровни цинка в утренней моче. Как известно, этот эссенциальный ХЭ участвует в процессах роста и развития организма [10]. Отмеченная особенность могла быть связана с химическими паттернами среды обитания обследованных детей и, видимо, с указанным обстоятельством у детей 1-й группы связана более низкая концентрация в моче меди, хрома и марганца. По

Таблица 1

Биохимические показатели крови обследованных детей (M±m)

Подгруппа	Показатель			
	уровень глюкозы, ммоль/л	уровень общего холестерина, ммоль/л	уровень триглицеридов, ммоль/л	уровень общей ЩФ, МЕ/л
1а (n=10)	6,9±0,3*	5,2±0,2*	1,7±0,2	195,5±4,3*
1б (n=18)	7,8±0,4*	6,4±0,3*	3,9±0,2*	188,6±3,8*
2а (n=12)	5,2±0,2	4,9±0,2	2,0±0,2	210,3±5,1
2б (n=8)	5,6±0,3*	5,7±0,3	2,3±0,2*	198,8±4,9
3-я группа (n=10)	4,3±0,1	3,8±0,1	1,3±0,1	238,7±5,4

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – различия с контролем (3-я группа) достоверны при p<0,05.

Таблица 2

Клинико-гормональные показатели обследованных детей (M±m)

Подгруппа	Показатель					
	ИМТ, кг/м ²	уровень инсулина, мкЕд/мл	уровень тестостерона, нмоль/л	уровень лептина, нмоль/л	уровень кортизола, нмоль/л	уровень тироксина, нмоль/л
1а (n=10)	28,5±2,2	7,1±0,5*	9,9±1,1*	12,8±2,1*	225,6±8,3*	116,6±6,8*
1б (n=18)	34,3±2,7*	6,7±0,3*	9,3±1,1*	15,6±3,2*	241,3±8,8*	110,3±6,0*
2а (n=12)	27,3±2,1	13,3±1,8	4,1±1,3*	11,8±2,0	230,8±8,8*	120,8±6,5*
2б (n=8)	30,8±2,4*	12,5±1,7	10,7±1,3	12,4±2,1	258,8±9,1*	128,8±6,6
3-я группа (n=10)	21,3±1,5	16,3±2,3	18,2±3,2	9,7±0,6	341,2±9,8	143,2±7,1

Таблица 3

Концентрация ХЭ в утренней моче у обследованных детей (M±m)

Подгруппа	Содержание ХЭ в утренней моче						
	As	Pb	Cu	Zn	Cr	Mn	Se
1а (n=10)	3,0±0,3*	20,1±3,1*	24,2±3,8	256,3±4,8	2,2±0,3*	2,5±0,2*	12,2±2,5*
1б (n=18)	3,3±0,3*	24,9±3,3*	20,4±3,4*	329,5±9,4*	1,5±0,1*	2,0±0,1*	11,5±1,8*
2а (n=12)	1,9±0,2	13,2±2,1	22,8±3,0	258,7±9,1	2,8±0,3	2,7±0,3	14,2±2,2
2б (n=8)	2,0±0,2	12,1±2,0	27,7±3,2	262,3±9,3	2,6±0,3	2,9±0,4	13,5±2,1
3-я группа (n=10)	1,6±0,1	9,8±0,4	28,8±3,5	227,7±8,7	3,3±0,4	3,5±0,4	18,8±3,6

данным литературы, недостаточное содержание в организме перечисленных ХЭ потенцирует нарушения липидного обмена, поскольку они стимулируют активацию соответствующих энзимных систем. Наглядное свидетельство этого – повышение уровня в крови общего холестерина, триглицеридов (см. табл. 2).

Известно также, что недостаток хрома и марганца отрицательно влияет на сперматогенез, снижает секрецию гонадотропинов. Этому могло также способствовать более низкое содержание в организме мальчиков 1-й и 2-й групп селена, который необходим в оптимальных количествах для становления репродуктивной системы мужчин [11].

Таким образом, в формировании у мальчиков ожирения, сопровождающегося более низкими темпами полового развития, определенную роль, помимо лептина, играет и микроэлементозный фактор, что особенно видно на примере детей 1-й группы.

Негативное влияние на рассматриваемый патофизиологический процесс мог оказывать и более повышенный уровень свинца – самого распространенного экотоксина современности. Его токсическое действие на регуляторные и исполнительные системы организма подробно описаны в многочисленных источниках литературы. Указанный ХЭ, как и мышьяк, в силу своих антагонистических свойств ослабляет физиологические эффекты ряда эссенциальных ХЭ (цинк, селен и др.). Следовательно, у детей 1-й и 2-й групп, несмотря на значительное количество цинка, селена, позитивное влияние этих ХЭ на обменные процессы, необходимо для становления репродуктивной функции, могло быть нейтрализовано [11].

Приведенные данные позволяют предположить, что ожирение у детей, особенно 1-й группы, сопровождающееся гипоинсулинемией и умеренной гипергликемией, имело смешанную этиологию: наряду с гормональным (лептин) имел значение и микроэлементозный фактор.

Повышенный уровень глюкозы в организме детей 1-й группы мог быть обусловлен также недостаточным содержанием хрома, что соотносится с известным положением о том, что одной из биологических ролей хрома является регуляция углеводного обмена и уровня глюкозы в крови [3]. Как известно, недавно был выделен содержащий 4 иона хрома и названный хромомодулином низкомолекулярный олигопептид, который оказался связывающейся с инсулином физиологически активной формой хрома [12]. Его дефицит детерминирует развитие раннего атеросклероза, пролиферацию адипоцитов, снижение секреции тестостерона. По мнению ряда авторов, хронический дефицит хрома может быть причиной возникновения сахарного диабета типа 2 (численность

больных с данной патологией в мире – 3 млн человек).

Влияние хрома, вероятно, было ослабленным и благодаря высокому содержанию цинка, которое имело место у детей подгруппы 1б. Как известно, 2 этих эссенциальных ХЭ находятся в антагонистических отношениях вследствие конкурентных влияний на одни и те же активные центры в ферментных системах [13].

Избыток массы тела у детей 2-й группы, проживающих

в относительно экологически чистом районе, скорее всего был только алиментарного характера, что сопровождалось незначительным возрастанием уровня лептина у детей подгруппы 2б и отсутствием у них гипергликемии. Ожирение у этих детей имело более легкую форму, без ассоциированных осложнений.

В то же время, судя по нашим данным, в условиях техногенного загрязнения среды эволюционно сформировавшиеся парадигмы соотношений между концентрациями ХЭ, определяющие оптимальные темпы роста и развития организма, были нарушены. В этих условиях биологическая система микроэлементного гомеостаза, эффективная в определенных биогеохимических рамках, исчерпывает свои регуляторные и компенсаторные возможности. Это детерминирует полиморфные отклонения в регуляторных процессах, которые могут временно корригироваться метаболическими реакциями. При срыве последних развивается тот или иной патологический процесс микроэлементозной этиологии, отличающийся определенной клинико-биохимической спецификой. Один из примеров его манифестации – нарушения липидного обмена, приводящие к избыточной массе тела, т.е. ожирению разной степени выраженности и его осложнениям, как это имело место у детей 1-й группы.

Таким образом, для выяснения причин возникновения ожирения необходимо учитывать микроэлементную составляющую рациона, для чего целесообразно включать в алгоритм обследования пациентов бионеорганические анализы. Рекомендуемая модификация повышает информативность этиологической диагностики и способствует назначению целенаправленной терапии.

Литература

1. Вербицкая О.Г., Попова В.А., Афонин А.А. и др. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением // Мед. вестн. юга России. – 2013; 2: 37–43.
2. Кожин А.А. Попова В.А. Даурбекова М.А. Микроэлементозы как предикторы задержки полового развития у мальчиков-подростков // Междунар. журн. эксперим. образования. – 2014; 3: 49–55.
3. Вербицкая О.Г., Кожин А.А., Попова В.А. Задержка полового развития у мальчиков-подростков: механизмы и этиологическая диагностика // Врач. – 2014; 12: 78–83.
4. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро и микроэлементов у человека и животных / СПб: Наука, 2008; 544 с.
5. Popova V., Kozhin A., Daurbekova M. Etiological diagnostics of the boy's functional retension of sexual development. 5th Congress of the European academy of Paediatric Societies, Spain, Barselona, October 17–20, 2014; A 256.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Руководство для врачей / М., 2006; 456 с.

7. Чагай Н.Б. Тумилович Л.Г. Геворкян М.А. Лептин и репродуктивные органы – мишени // Проблемы репродукции. – 2008; 3: 7–13.

8. Гриффин Д., Охеда С. Физиология эндокринной системы / М.: Бином. Лабораторная диагностика, 2008; 496 с.

9. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учеб.пособие. Под ред. В.А.Ткачука / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 368 с.

10. Prasad A. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later // Trace Elem. Med. Biol. – 2012; 206: 66–9.

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

12. Mistry H., Broughtan P., Patson I. Selenium in reproductive health // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012; 206 (1): 21–30.

13. Vinsent J. Elucidating a biological role for chromium a molecular level // Acc. Chem. Res. – 2000; 33: 503–10.

ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF DIET-INDUCED OBESITY IN ADOLESCENTS

Professor V. Popova, MD; Professor A. Kozhin, MD; Yu. Megid; E. Romanova, Candidate of Medical Sciences

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don

The paper presents the results of examining 2 groups of boys with varying degrees of diet-induced obesity and with signs of functionally delayed sexual development (FDSD). A correlation was found between the morning urine levels of chromium and manganese and the degree of obesity. Furthermore, children with deficiency of the above chemical elements had signs of hypoinsulinemia and hyperglycemia besides obesity. In the absence of signs of microelementosis, elevated leptin levels may trigger obesity concurrent with FDSD. These findings provide a rationale for the modification of an algorithm for diagnostic screening of young obese people and for etiotropic therapy.

Key words: endocrinology, obesity, microelementosis, diagnosis.