

© Картелишев А.В., 2006

А.В. Картелишев

### ВОПРОСЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ДЕТЕЙ К КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННОМУ ОЖИРЕНИЮ

Федеральный научный центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Представлены результаты многолетнего анализа клинико-генеалогических, синдромологических и некоторых патогенетически значимых биохимических параметров, характеризующих конституционально-экзогенное ожирение у детей. Анализ полученных данных позволил выявить ряд новых закономерностей, учет которых дает возможность диагностировать данную патологию у ребенка на самом начальном ее этапе, еще до полного развертывания синдрома комплекса болезни. Приведенные в статье тестовые биохимические параметры и качественные их особенности (в частности, характеристики нагрузочных кривых гликемии и динамики концентраций в крови свободных жирных кислот) могут использоваться в качестве объективных маркеров тяжести наследственной предрасположенности к реализации «adiposus-genotypes» у конкретного ребенка — «носителя» этого патологического признака. Это будет способствовать своевременности профилактических мероприятий.

Author presents results of long-term analysis of clinical, genealogic, syndromal and some pathogenetically important biochemical parameters characterizing constitutional exogenous obesity in children. Analysis of these data permitted to detect a number of new regularities, count of which assists to diagnose this pathology in early stage, before manifestation of complete clinical picture of diseases. Test biochemical parameters mentioned in this article and their qualitative peculiarities (especially characteristic of glucose-tolerant test curves and dynamic of free fatty acids serum concentration) can be used as objective markers of hereditary predisposition severity to realization «Adiposus-genotypes» in this concrete child — carrier of pathologic sign. These data could assist to perform prophylactic measures in time.

В последние годы в связи со значительным ростом распространенности ожирения среди детского населения земного шара все острее встают вопросы его раннего распознавания и проведения профилактических мероприятий по предотвращению дальнейшего прогрессирования патологического процесса в виде усиленного жиракопления. Важность проблемы очевидна, ибо, с одной стороны, известно, что не менее 80% больных ожирением детей остаются тучными и в зрелом возрасте, а, с другой стороны, установлено, что именно случаи ранней манифестации ожирения отличаются наиболее тяжелым течением и высокими степенями избытка массы тела (МТ). И, наконец, выяснено, что с увеличением срока заболевания оно чаще сопровождается так называемыми «болезнями-спутниками» (сердечно-сосудистая, гепатобилиарная патология, сахарный диабет, подагра и др.), которые в подавляющем большинстве случаев служат непосредственной причиной смерти тучных боль-

ных, сокращая среднюю продолжительность их жизни примерно на 7—10 лет.

Приходится с сожалением констатировать факт отсутствия целенаправленного выявления ожирения у детей и позднюю его диагностику специалистами. Причем на врачебный прием для проведения соответствующих лечебных мероприятий поступают лишь 5,5% больных с ожирением I степени, в то время как среди всех тучных детей они составляют, по нашим данным, не менее 65—70%. Основное количество больных (64%) попадают под наблюдение лишь спустя 5—10 лет от начала появления избыточной жировой МТ. И, как неопровержимо свидетельствуют факты, даже в этих случаях родители обращаются за врачебной помощью не по поводу самого избытка МТ, а из-за появления у ребенка таких, являющихся по своей сути симптоматикой осложненного течения основного патологического процесса, жалоб, как головная боль, головокружение, усиленный аппетит, жажда, боли в конечнос-

тях, неприятные ощущения в области сердца, отставание в половом развитии у мальчиков, нередко значительное опережение сроков развития у девочек и др.

Такое, поистине безответственное, состояние проблемы, а также безграмотность в ее решении не могут не волновать и требуют внесения ряда уточнений в вопросы возможности ранней диагностики и прогнозирования характера течения болезни по той «простой» причине, что любой случай ожирения — это развитие «болезней-спутников», сокращающих ожидаемую продолжительность жизни «носителя» патологического признака.

С этой целью мы обратим внимание специалистов и врачей-педиатров общей практики на конституционально-экзогенное ожирение (КЭО) у детей. Выбор именно этой формы детского ожирения не был случайным, ибо, во-первых, как свидетельствуют наш многолетний опыт и данные ряда других исследователей, она составляет не менее 85% всех случаев из этой большой группы заболеваний. Во-вторых, в ее патогенезе ведущая роль принадлежит наследственным факторам, формирующим патологический генотип, описанный нами ранее как «adiposusgenotypes» (1974). Его фенотипирование, как показывают экспериментальные исследования и изучение клинко-генеалогических и биохимических параллелей, проходит ряд обязательных этапов и фаз реализации патологического процесса, но инициируется, как правило, экзогенными средовыми воздействиями (чаще алиментарными). Именно поэтому КЭО у детей занимает как бы промежуточное положение между наследственной и приобретенной обменной патологией, не являясь в этом плане фатальной неизбежностью.

#### Материалы и методы исследования

Собственные исследования базируются на многолетнем динамическом клинко-генеалогическом контроле, а также углубленном синдромологическом и биохимическом обследовании 468 больных КЭО детей 1—15-летнего возраста.

У всех больных, наряду с общеклиническим обследованием, проводили стандартный расчет величин избытка жировой МТ с последующей их группировкой в соответствии со степенью ожирения. В перечень специальных лабораторных тестов, с учетом особой патогенетической роли при КЭО нарушений метаболизма углеводов и жиров, входило определение характера гликемических кривых на фоне классического варианта стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ), оценка динамики уровней в крови «ключевых» продуктов обмена углеводов — лактата и пирувата (по стандартным методикам), а также параллельное изучение особенностей «хода» кривых, отражающих динамику концентраций в крови у испытуемых свободных форм жирных кислот (СЖК), определяемых стандартным методом тонкослойной хроматографии хлороформных экстрактов липидов сыворотки крови. Конечные результаты тестовых исследований сравнивали с возрастными нормативами, приведенными в таблицах.

#### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил выявить ряд закономерностей, на базе которых имеется возможность диагностировать данную патологию у ребенка на самом начальном ее этапе, еще до полного развертывания синдрома комплекса болезни.

С помощью тщательного изучения родословных (используя для этой цели и семейные альбомы), включающих 6788 человек (не считая пробандов), удалось выяснить, что в целом по группе ожирением страдают 39,8% всех родственников тучного пробанда. Подобная концентрация больных членов семьи изучаемых родословных свидетельствует об устойчивости, а не о случайном присутствии патологического признака ожирения в генеалогическом дереве наблюдаемых детей. Об этом свидетельствует и значительная пенетрантность его с распространением как по вертикальным, так и по горизонтальным ветвям родословных. Статистический анализ характера распределения родственников, страдающих ожирением, в генеалогическом дереве наблюдаемых пробандов позволил получить достаточно точные прогностические данные о вероятности появления ожирения в потомстве с учетом 4 известных вариантов брачных связей (семейных ситуаций) и пола ребенка. Причем наблюдается удивительная схожесть типов и характера распределения избытка жировой МТ у пробанда и родителя, чей тип телосложения он наследует. При этом не играет существенной роли половая принадлежность большого ребенка, то есть мальчик или девочка могут наследовать мужской, женский или смешанный типы телосложения, один из которых имеется у большого КЭО родителя.

Отметим, что, по результатам наших наблюдений, наибольшую вероятность заболеть ожирением имеет ребенок обоих тучных родителей (82,3%) и тучной матери (51,7%), несколько меньшую — тучного отца (38,9%), незначительную — при отсутствии тучности у родителей, но при наличии ее у других, в том числе близких, родственников (дед, бабушка, родные дядя, тетя) тучного пробанда (7,6%). При первых двух ситуациях девочки заболевают чаще, при других — вероятность развития ожирения у мальчиков и девочек примерно одинакова.

Эти данные, во-первых, с убедительностью свидетельствуют о целесообразности введения понятия «угрожаемость по ожирению» с четким определением групп детей, «угрожаемых» по этому признаку, и, во-вторых, о столь же важной необходимости поиска объективного комплекса биохимических критериев для осуществления ранней диагностики внутри данного контингента детей с патологической направленностью обменных процессов, способствующих усиленному жирионакоплению.

Наиболее простым и доступным любому лечебно-профилактическому учреждению маркером в этом плане может служить изучение характера углеводной толерантности с помощью СГТТ, результаты которого приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика типов динамики гликемических кривых на фоне СГТТ  
и частота их встречаемости при КЭО у детей**

Типы гликемических кривых	Частота, %	Показатели гликемии, ммоль/л						
		натощак	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	180 мин	240 мин
Нормогликемический	26	5,3±0,9	7,5±0,8	6,9±0,5	6,2±0,3	6,0±0,4	4,6±0,2	5,7±0,5
Гиперинсулинемический	34	3,3±0,6	4,6±0,3	4,0±0,1	3,6±0,1	3,4±0,2	2,8±0,1	2,6±0,1
Парадоксальный, в т.ч.: истинный двугорбый	8							
	5	6,4±0,9	5,2±0,3	4,4±0,3	4,0±0,3	3,6±0,3	2,8±0,1	2,4±0,2
	3	5,7±0,7	6,9±0,4	5,8±0,4	5,5±0,3	7,3±0,2	6,3±0,2	4,4±0,3
Сомнительный	20	6,4±0,9	8,7±0,5	7,9±0,6	7,2±0,6	7,0±0,4	4,4±0,2	4,1±0,4
Гипоинсулинемический	9	6,1±0,8	10,8±0,6	9,5±0,8	8,6±0,5	7,6±0,4	6,4±0,4	6,0±0,3
Диабетический	3	7,5±0,6	15,6±0,8	14,4±0,7	13,0±0,9	11,1±0,9	10,3±0,8	7,8±0,6

Из данных табл. 1 особое внимание обращает тот факт, что только у 26% исследованных нами детей, больных КЭО, выявлен нормогликемический тип сахарной кривой, у 34% он был гиперинсулинемическим и еще у 20% — сомнительным. Вместе с тем известно, что в организме жир, откладываемый в депо, образуется только в результате метаболизма глюкозы.

Объективность этих данных дополняется параллельно проводимым определением активности процессов кишечной абсорбции и тканевой утилизации пищевой глюкозы, используемой в виде нагрузки. Расчет этих показателей ведется по известной формуле Grevill в форме определенных коэффициентов:

$$K_1 = \frac{\text{Log}B - \text{Log}A}{tB} \cdot 100\% \quad \text{и} \quad K_2 = \frac{\text{Log}B - \text{Log}C}{C - tB} \cdot 100\%,$$

где  $K_1$  — коэффициент всасывания глюкозы;  $K_2$  — коэффициент ее утилизации; А — уровень гликемии натощак (ммоль/л); В — максимальный уровень гликемии после нагрузки; С — минимальная концентрация после нагрузки; t — время, мин;  $K_3$  — предложенный нами коэффициент утилизации глюкозы для 240-й минуты. Нормативы:  $K_1=3-5$  отн. ед.;  $K_2=1,3-1,6$  отн. ед.;  $K_3=0,5-0,7$  отн. ед. (собственные данные).

Как показали наши данные, у больных ожирением детей уже в самом начале развития избыточной жировой МТ величина этих показателей не только изменена в сторону значительного превышения нормативных величин (табл. 2). Впервые показано, что КЭО, вне зависимости от степени ожирения, в большей степени характеризуется качественно однотипной гиперактивацией процессов утилизации глюкозы ( $K_3$ ). Важно подчеркнуть, что эта гиперактивность имеет несколько «отсроченный» характер (240 мин). Также значимой закономерностью представляется наличие зависимости от типа гликемической кривой, а, следовательно, от тяжести и длительности заболевания, с которыми типы этих кривых четко коррелируют.

Как показали результаты исследования обмена ключевых промежуточных продуктов обмена глюкозы (динамики концентрации в крови пирувата и лактата), доказательства гиперактивации транспорта в клетки и метаболизма глюкозы, представленные в табл. 2, отражают гиперлипосинтетическую направленность углеводного обмена у детей с КЭО в целом. Главной особенностью заболевания является более высокое, чем в норме, преобразование пирувата в жирные кислоты, нежели его сгорание в цикле Кребса до  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ , а также накопление в крови лактата, что ведет к значительному сдвигу отношения лактат/пируват (L/P) в ацидотическую сторону. Так, вместо нормальных показателей L/P, равных 10 отн. ед., которые были найдены лишь в 18% всех случаев, у 63% наблюдаемых больных уже натощак выявилось их повышение в пределах от 11 до 20 отн. ед., а еще у 19% оно оказалось весьма значительным (свыше 20 отн. ед.). После нагрузки глюкозой коэффициент L/P, особенно у детей с III—IV степенями ожирения, возрастал в среднем до  $22,3 \pm 0,2$  отн. ед., достигая у некоторых из них 30—35 отн. ед. При этом показатели корреляции между параметрами гликемии и пирувацемии, гликемии и лактацемии свидетельствовали о тесной зависимости между данными метаболитами (соответственно  $r = -0,62$  и  $+0,50$ ). Умеренно тесной эта корреляция была между уровнями пирувата и лактата крови наблюдаемых детей ( $r = +0,39$ ).

Следовательно, изменения нормальных процессов метаболизма глюкозы в условиях наследственной отягощенности ребенка по ожирению могут свидетельствовать о возможности развития у него ожирения и требует проведения соответствующих профилактических мероприятий.

Другим, достаточно не сложным для исполнения в техническом отношении, но весьма достоверным биохимическим маркером предрасположенности к

Таблица 2

**Величина коэффициентов всасывания и утилизации глюкозы у детей с КЭО при разных типах гликемических кривых на фоне СГТТ**

Типы гликемических кривых	Величины коэффициентов, отн. ед.			
	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>3</sub>	p
Нормогликемический	5,2±0,3	1,4±0,1	0,6±0,1	<0,001
Гиперинсулинемический	4,5±0,4	1,5±0,2	1,2±0,1	K <sub>1</sub> <0,05 K <sub>2</sub> <0,05 K <sub>3</sub> <0,001
Парадоксальный, в т. ч.: истинный двугорбый первый пик второй пик	-3,2±0,5	1,7±0,3	1,6±0,3	K <sub>1</sub> <0,001
	2,2±0,1	0,2±0,05	0,9±0,2	K <sub>1</sub> <0,001
	4,2±0,5	0,2±0,08	1,8±0,3	K <sub>2</sub> <0,001 K <sub>3</sub> <0,02
Сомнительный	4,5±0,76	1,9±0,6	1,5±0,4	K <sub>1</sub> <0,02 K <sub>2</sub> <0,01 K <sub>3</sub> <0,001
Гипоинсулинемический	8,2±1,2	1,5±0,4	1,2±0,5	K <sub>1</sub> <0,0011 K <sub>2</sub> <0,1 K <sub>3</sub> <0,001
Диабетический	10,5±2,4	1,2±0,4	1,4±0,09	K <sub>1</sub> <0,001 K <sub>2</sub> <0,02 K <sub>3</sub> <0,001

ожирению является характеристика динамических изменений липидного спектра в крови, в частности СЖК. Согласно нашим данным, тип кривой СЖК ребенка, больного КЭО, на фоне нагрузки глюкозой (точки отсчета: натошак на 30-й и 180-й минутах СГТТ) согласуется с таковым у больного ожирением родителя, чей тип телосложения наследуется. Так как у детей в допубертатном возрасте последний определить достаточно трудно, применение данного биохимического маркера весьма достоверно выявляет патологический характер обменных процессов и перспективно для широкого использования в педиатрической практике. Верность подобного заключения подтверждается качественным постоянством типа кривой динамики СЖК на фоне СГТТ, не зависящим от изменения степени избытка МТ (прогрессирование, стабилизация, регрессирование), характера питания, вариантов изменения углеводной толерантности и инсулиносекреции.

Наши исследования свидетельствуют, что при КЭО у детей, помимо адекватного, выявляются еще три извращенных типа кривых СЖК крови, индуцированных нагрузкой глюкозы (паретический, торпидный, парадоксальный). Частота их встречаемости и цифровая характеристика приведены в табл. 3 и 4.

Как следует из приведенных в табл. 3 и 4 данных, в целом по исследованной нами группе только у половины детей, больных ожирением, обнаружена адекватная реакция СЖК крови на СГТТ. При этом

выявлена четкая обратная зависимость между тяжестью заболевания, определяемой степенью избытка МТ, и наличием нормального реагирования СЖК на фоне СГТТ. Чем больше степень ожирения, тем с большей частотой обнаруживаются патологические типы динамики концентраций СЖК. Подобная закономерность свидетельствует о вероятности того,

Таблица 3

**Частота встречаемости различных типов динамики СЖК у наблюдаемых больных при проведении СГТТ**

Типы динамики СЖК на фоне проведения СГТТ	Частота встречаемости, %			
	в целом по группе больных	по степеням ожирения		
		I	II	III—IV
Адекватный	50,0	66,0	48,0	45,5
Паретический	20,0	17,0	20,0	22,0
Торпидный	14,0	6,0	13,0	22,0
Парадоксальный	14,5	17,0	16,5	10,5
Платообразный	1,5	—	2,5	—

Таблица 4

**Показатели СЖК в крови у детей с ожирением при разных типах их динамики на фоне СГТТ**

Тип динамики СЖК	Показатели СЖК на отдельных минутах СГТТ, мэкв/л											
	В целом по группе			Степени ожирения								
	натошак	30 мин	180 мин	I			II			III—IV		
				натошак	30 мин	180 мин	натошак	30 мин	180 мин	натошак	30 мин	180 мин
Адекватный	341±16	208±17	359±21	264±24	183±10	325±22	337±30	210±17	373±17	421±31	227±19	262±28
Паретический	523±37	301±24	176±22	300±31	183±14	117±10	448±28	242±21	144±18	737±39	443±16	253±20
Торпидный	233±20	285±22	525±37	100±11	300±24	480±47	202±19	234±28	424±33	291±11	343±27	651±18
Паретический	228±14	326±23	196±14	175±12	350±21	130±19	271±19	365±23	421±21	107±9	165±19	148±20
Платообразный	130±16	360±11	360±12	—	—	—	130±10	360±11	360±12	—	—	—

что тяжесть заболевания определяется не столько длительностью патологического процесса, сколько характером передаваемого по наследству типа нарушения реагирования организма на глюкозные пищевые нагрузки.

#### Заключение

Таким образом, можно заключить, что комплекс своевременно проводимых клинико-генеалогических и целенаправленных биохимических исследований дает возможность еще до реализации у детей «adiposus-genotypes» выявить патологическую направленность их метаболизма, способствующую процессам усиленного жиронакопления. Изложенные материалы в совокупности с фактом неуклонного роста рас-

пространенности ожирения внутри детской популяции требуют оперативных и целенаправленных мероприятий по организации активного поиска групп «риска» по угрозе КЭО и специального обследования таких «угрожаемых» детей с целью прогнозирования характера манифестации и тяжести течения патологического процесса, в том числе с помощью применения приведенных в работе биохимических маркеров гиперактивации липосинтетических процессов. Раннее выявление предрасположенности к ожирению будет способствовать своевременности профилактических мероприятий, направленных не только на предотвращение фенокопирования патологического признака, передаваемого в наследство, но и на протекцию известных осложнений КЭО.

© Коллектив авторов, 2006

*Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, Н.Б. Захарова, Ю.А. Зотова,  
В.В. Никитина, Т.В. Степанова*

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, РФ

Цель исследования заключалась в изучении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у детей с ожирением и установлении взаимосвязи метаболических нарушений с изменениями в системе ПОЛ. Обследовано 33 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ожирения. На основании оценки уровня активности ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) по концентрации малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы установлено, что при ожирении у