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								
	натощак	30 мин	180 мин	I			II			III—IV		
				натощак	30 мин	180 мин	натощак	30 мин	180 мин	натощак	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 распространенности 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

детей имеются изменения в системе ПОЛ — АОЗ. При I степени ожирения выявлено компенсированное снижение АОЗ; увеличение избыточной массы тела сопровождалось прогрессирующим снижением АОЗ, приводящим к активизации ПОЛ. Наиболее выраженное нарушение функции системы ПОЛ — АОЗ отмечалось у детей с метаболическим синдромом.

The aim of the research was to study the lipid peroxidation (LPO) processes in children with obesity and to establish the correlation of metabolic disorders with the LPO-changes. 33 children in the age of 6—17 with various forms of obesity were examined. On the basis of an estimation of LPO and antioxidative protection (AOP) by malonic dialdehyde and superoxiddismutase activity it was shown, that obese children had the changes in system of LPO — AOP. When the first grade of obesity, balanced decrease of AOP was defined; further increasing of excessive body weight is combined with the progressive decreasing of AOP, leading to the activating of LPO. The most expressed disturbance of system LPO — AOP function was revealed in children with metabolic syndrome.

Проблема ожирения находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения [1]. Во всем мире количество детей, страдающих ожирением, неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия [2]. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела (МТ), а 15% страдают ожирением. В Российской Федерации избыточную МТ имеют 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской [3].

Современный человек живет с постоянным напряжением адаптационных и биохимических механизмов. Непрерывное действие экопатогенов ломает механизмы защиты, что приводит к многообразным метаболическим нарушениям и развитию различной патологии. Очень важными звеньями в системе компенсаторно-приспособительных реакций организма являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантные механизмы защиты [4,5]. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли свободнорадикального окисления (СРО) липидов в патогенезе многих хронических заболеваний современного человека [6]. Одними из основных причин, обусловливающих активацию СРО в тканях, являются снижение поступления в организм экзогенных антиоксидантов алиментарным путем наряду с избыточным поступлением жиров и углеводов при недостаточном их расходовании, а также гипокинезия с ее низким уровнем биологического окисления [7]. Представляется интересным проследить взаимосвязь патологических процессов при ожирении в виде нарушения обмена веществ на уровне организма (метаболического синдрома — МС) и на уровне клетки — нарушения в системе ПОЛ.

Цель исследования — оценить уровень активности ПОЛ, а также состояние антиоксидантной защиты организма (АОЗ) при ожирении у детей и установить взаимосвязь показателей ПОЛ с различными компонентами МС.

Материалы и методы исследования

Для изучения процессов ПОЛ было обследовано 33 ребенка и подростка (20 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет: у 22 — гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) (средний возраст 13,2±1,5 лет); у 11 — экзогенно-конституциональное ожирение (ЭКО) (средний возраст 10,1±±1,4 лет); у 14 детей констатирован МС. Группу контроля составили 10 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Все дети с ожирением и группы контроля постоянно проживают в г. Саратов, на момент исследования за пределы области не выезжали, т. е. находились в одинаковых экологических условиях. Такой подбор обследуемых позволил уменьшить до минимума разницу влияния экологических факторов на ПОЛ.

Всем детям было проведено обследование, включающее в себя анализ жалоб и анамнестических данных, объективное обследование, антропометрию с расчетом индекса МТ (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ) для косвенной оценки массы внутриабдоминальной жировой ткани, артериального давления (АД) и лабораторные методы: исследование в сыворотке крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммуноферментным методом, мочевой кислоты (МК) по методу Мюллера — Зейферта, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) с помощью методов хроматографии и спектрофотометрии, проведение теста толерантности к глюкозе. ИМТ (избыточная МТ, ожирение) оценивали по критериям T.J. Cole и соавт. [8].

Для оценки степени ожирения использовали классификацию Князева Ю.А.: I степень — избыток МТ составляет 15—25% от нормы, II степень — 26—50%, III — 51—100%, IV степень — более 100%.

Абдоминальный тип ожирения (АО) констатировали при соотношении ОТ/ОБ у мальчиков более 0,9, у девочек — более 0,8; артериальную гипертензию (АГ) — по данным минимум 3 регистраций систолического АД (диастолического АД) > 97-го центиля для данного возраста и пола [9].

Концентрацию инсулина в сыворотке крови расценивали как гиперинсулинемию при значениях выше 95-го центиля с учетом возраста и пола согласно критериям Lautala и соавт. (1985) [10]. Степень выраженности инсулинорезистентности (ИР) определяли по индексу HOMA (Homeostatic Model Assessment): HOMA = глюкоза плазмы • инсулин плазмы натощак / 22,5. Состояние ИР фиксировали при значениях HOMA>2,5.

Гиперурикемия (ГУ) была констатирована при повышении уровня МК в сыворотке крови более 458 ммоль/л, гиперхолестеринемия — при ОХ более 5,2 ммоль/л, гипертриглицеридемия — при ТГ выше 1,7 ммоль/л.

Для диагностики липоперекисной патологии определяли количество вторичного продукта ПОЛ — малоно-

вого диальдегида (МДА) — и активность фермента АОЗ — супероксиддисмутазы (СОД) в образцах крови на спектрофотометре СФ-46. СОД восстанавливает реакционноспособный супероксидный радикал, обеспечивает защиту клетки на уровне фосфолипидов мембран, препятствуя супероксидации ненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах. Определение СОД проводили по методу Mistra и Fridovich (1972) в модификации О.С. Брусова и соавт. [11]. Метод основан на способности супероксидредуктазы тормозить реакцию автоокисления адреналина при pH 10,2 [12]. Метод определения МДА основан на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой [13].

Для определения различий между группами обследуемых использовали методы вариационной статистики (программа XL Statistics, R.Carr, 1998): t-тест Стьюдента — для групп с распределением признака, близким к нормальному; критерий Манна — Уитни (U) — для групп с асимметричными данными; дисперсионный анализ (ANOVA) — для сравнения 3 и более групп. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Анализ зависимостей проводили с помощью метода Спирмена (r) и дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Все обследуемые дети предъявляли жалобы на избыточную МТ. Большинство больных (27—82%) беспокоили головные боли, утомляемость, боли в правом подреберье при физической нагрузке, 13 детей (39,3%) жаловались на субфебрилитет. При анализе анамнестических данных было установлено, что 26 детей (83%) имели избыточную МТ с первых лет жизни на фоне нерационального вскармливания, нарушения режима питания, избытка в рационе жиров и легкоусвояемых углеводов. У 22 детей (66%) значительная прибавка МТ отмечалась в препубертатном и пубертатном периоде (в возрасте 6—9 лет и старше 9 лет соответственно).

Для определения частоты наследственной предрасположенности к ожирению у обследованных больных проводили изучение генетических карт. Наличие ожирения у родителей пробанда было выявлено в 94% случаев. Среди наследственных факторов у родственников пробанда обращали на себя внимание заболевания, имеющие этиопатогенетическую связь с ожирением, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет II типа (СД 2). Было установлено их сочетание в генеалогической легенде у 18% детей с ЭКО, у 22% детей с ГСПП и у 78% детей с МС.

При объективном обследовании у всех детей отмечалось избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки. Ожирение I степени выявлено у 6 (18,2%), II степени — у 17 (51,5%), III степени — у 10 (30,3%) больных, из них АО диагностирован у 19 (57,5 %), трофические нарушения кожи в виде фолликулита, стрий — у 18 детей (54,5%). АГ была зафиксирована у 13 (39%) детей. Повышение уровня ОХ выявлено у 12 детей (36,3%), ТГ — у 7 (21,2%), ГУ — у 3 (9%), гиперинсулинемия — у 8 больных (24,3%). Показатели гликемии у всех детей были в пределах нормы. По индексу НОМА ИР зарегистрирована у 14 (43%) обследованных, что в сочетании с хотя бы одним из вышеперечисленных признаков было расценено как МС. При этом 2 признака МС выявлено у 4 детей (28,5%), наличие 3 признаков МС — у 3 детей (21,4%). Сочетание ИР с 4 признаками МС выявлено у 6 детей (42,8%) (АО, АГ, ИР, повышение уровня ОХ или ТГ). Одновременное наличие 5 признаков МС (АО, АГ, ИР, повышение уровня ОХ или ТГ, ГУ) диагностировано у одного ребенка (7,2%). Наиболее часто МС встречался в периоде полового созревания в возрасте 11—17 лет. Наличие МС и тяжесть его клинических проявлений не зависели от пола ребенка.

Генеалогический анализ показал, что МС манифестировал у детей с отягощенной наследственностью по развитию ожирения, СД 2, ГБ, ИБС. Оказалось, что при наличии двусторонней отягощенности МС у детей формировался в более раннем возрасте (7—9 лет) и в более тяжелой форме, в то время как более поздние сроки проявления МС (11—16 лет) отмечались при наличии данной патологии только у одного из родителей.

Был проведен анализ показателей ПОЛ и АОЗ в зависимости от степени, формы ожирения и наличия МС. У детей с ожирением по сравнению с группой контроля выявлено значительное снижение уровня СОД, что свидетельствует о низком антиоксидантном потенциале при данной патологии. У всех здоровых детей уровень СОД превышал 4,5 усл. ед./мл, тогда как при ожирении сходные показатели наблюдались только у 6 из 33 детей (18,2%). Уровень МДА у всех здоровых детей был ниже 2,4 мкмоль/л. Достоверных отличий показателя МДА при ожирении в сравнении с контрольной группой выявлено не было. Однако у 5 детей с ожирением МДА превышал 3,0 мкмоль/л.

Таблица 1

Значения показателей ПОЛ у детей с различной степенью ожирения

Степень ожирения	СОД, усл. ед./мл	МДА, мкмоль/л
I (n=6)	2,32±1,24* (0,4—4)	1,07±0,1* (1—1,28)
II (n=17)	1,75±1,51* (0,3—6,62)	1,89±1,38 (0,69—4,88)
III (n=10)	1,27±1,08* (0,3—4,6)	2,19±1,26 (0,99—5,12)
Контрольная группа (n=10)	5,88±1,09 (4,64—7,62)	1,62±0,29 (1,27—2,02)

Здесь и в табл. 2: * достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Значения показателей ПОЛ у детей с метаболическим синдромом

Группы обследованных	МДА, мкмоль/л	СОД, усл. ед./мл
Дети с МС (n=14)	2,27±1,62 (1,02—5,12)	1,26±0,97* (0,3—3,2)
Дети без МС (n=19)	1,92±1,51 (0,69—4,52)	3,46±2,08 (0,9—6,62)
Контрольная группа (n=10)	1,62±0,29 (1,27—2,02)	5,88±1,09 (4,64—7,62)

Анализ значений СОД и МДА у детей с различной степенью ожирения (табл. 1) выявил тенденцию к снижению уровня СОД и повышению МДА на фоне увеличения избыточной МТ. При I степени ожирения определялся сниженный уровень СОД и соответствующий норме уровень МДА, что свидетельствует о компенсированном снижении АОЗ организма, возможно, за счет неферментативных клеточных антиоксидантных систем (витамины С, А, Е). При анализе ПОЛ при ожирении II и III степени выявлено прогрессирующее ослабление ферментативной АОЗ организма, что, вероятно, сопровождается истощением альтернативных антиоксидантных систем и усилением ПОЛ, что подтверждается достоверным повышением уровня МДА на фоне нарастания избыточной МТ.

При сопоставлении показателей состояния ПОЛ и АОЗ у детей с различными формами ожирения (МДА 1,71±1,09 мкмоль/л при ЭКО и 1,86±1,34 мкмоль/л при ГСПП; СОД 2,14±1,73 усл. ед./мл и 1,44±1,05 усл. ед./мл соответственно) достоверных отличий не выявлено.

Анализ показателей ПОЛ и их сопоставление с метаболическими нарушениями при ожирении проводили в 2 группах: у детей с МС (14 детей) и у детей без МС (19 детей) (табл. 2). По данным сравнительного анализа изменения в системе ПОЛ — АОЗ более выражены при наличии МС. Уровень СОД достоверно снижен у детей с МС.

Проводили корреляционный анализ показателей ПОЛ с основными клинико-метаболическими характеристиками ожирения. Ведущим диагностическим признаком ожирения является ИМТ, увеличение которого свыше нормальных показателей свидетельствует о повышении риска развития осложнений ожирения. Установлена положительная корреляция МДА с увеличением ИМТ (r=0,32; p=0,04). Достоверной корреляции показателей ПОЛ с остальными клиническими параметрами ожирения не выявлено. Значимые корреляционные связи обнаружены с показателями МС: МДА с уровнем ТГ (r=0,42; p=0,036), ИРИ (r=0,39; p=0,044), показателем НОМА (r=0,46; p=0,03); для СОД получена отрицательная корреляция с уровнем ИРИ (r=–0,36; p=0,045). Из корреляционного анализа следует, что показатели ПОЛ наиболее значимо и достоверно связаны с компонентами МС, отражающими состояние ИР, чем с клиническими параметрами ожирения.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования показано, что у детей с ожирением отмечаются изменения в системе ПОЛ — АОЗ. Уже при I степени ожирения выявляется компенсированное снижение АОЗ. Увеличение избыточной МТ сопровождается прогрессирующим декомпенсированным снижением ферментативной АОЗ, приводящим к накоплению продуктов ПОЛ, усилению их токсического действия на клеточные мембраны, что ведет к изменению процессов нормального метаболизма клетки.

Наиболее выраженные изменения в системе ПОЛ — АОЗ выявлены у детей с МС. Нарушение функционирования ферментативной АОЗ у больных ожирением может играть существенную роль в развитии его осложнений. Показано значительное увеличение продуктов аутоокисления у больных с МС, коррелирующее с его основными признаками (уровнем инсулина, ТГ, НОМА). Изменения ПОЛ при МС свидетельствуют о нарушении баланса между уровнем свободных радикалов и активностью АОЗ. Эти изменения соответствуют состоянию окислительного стресса и могут возникать в организме в тех случаях, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность ферментов АОЗ организма.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 4/2006, приложение № 1.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. // Ожирение и метаболизм.— 2004.— № 1.— С. 10 —16.
2. Livingstone B. // Eur. J. Pediatr.— 2000.— Vol. 159.— Suppl. 1.— P. 14 —34.
3. Петеркова В.А., Ремизов О.В. // Ожирение и метаболизм.— 2004.— № 1.— С. 17—23.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 29 —34.
5. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете. / Под ред. И.И. Дедова.— М., 2003.— 40 с.
6. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. // Вестн. РАМН.— 1999.— № 2.— С. 15 — 21.
7. Бобырева Л.Е. // Пробл. эндокринологии.— 1996.— Т. 42, № 6.— С. 14 — 20.
8. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. // BMJ.— 2000.— Vol. 320.— P. 1 — 6.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents // Pediatrics.— 1996.— Vol. 98, № 4.— P. 649 — 658.
10. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / Eds. M.B. Ranke, N. Albers.— 2-d Ed.— Heidelberg; Leipzig, 1996.— 448 p.
11. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. // Бюлл. экспер. биол.— 1976.— Т. 81, №_1.— С. 33 — 35.
12. Макаревич О.П., Голиков П.П. // Лаб. дело.— 1983.— № 6.— С. 24 — 27.
13. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.— Минск, 2000. — Т. 1—2. — 958 с.