

© Коллектив авторов, 2014

О.Г. Вербицкая, В.А. Попова, А.А. Афонин, А.А. Александрова, Л.В. Гутникова,
Е.С. Койгерова, И.О. Покудина, Т.П. Шкурат

ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России,
ФГАОУ ВПО Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, РФ

По данным разных авторов, частота задержки полового развития (ЗПР) у мальчиков составляет от 2,5 до 9,8%, причем за последнее время отмечается ее увеличение. Являясь неблагоприятным фактором для конечного роста, ЗПР приводит к нарушению физиологического становления репродуктивной функции и формирования правильных пропорций тела. Позднее выявление даже функциональной ЗПР, не говоря уже о гипогонадотропном гипогонадизме, приводит к психосоциальной депривации подростка и может оставить отпечаток на всей его последующей жизни и развитии. Часто причиной функциональной задержки пубертата является ожирение, когда вместо гормонального бума возникает дефицит половых стероидов.

Основные гормональные маркеры репродуктивной системы – лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и тестостерон (ТС) – на ранних стадиях полового созревания не всегда отражают состояние репродуктивной функции у подростков. Особое место в функционировании мужской репродуктивной системы занимает антимюллеров гормон (АМГ), определение которого возможно для оценки мужской фертильности в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. В связи с вышеизложенным целью исследования – изучить взаимосвязь метаболических факторов и уровня андрогенов на разных стадиях полового созревания у мальчиков и подростков, страдающих ожирением.

В исследовании приняли участие 175 мальчиков, из них детей в возрасте 11–12 лет – 75, подростков 13–15 лет – 100. Обследование включало сбор данных анамнеза с обязательным анкетированием родителей, оценку физического и полового развития. Избыток массы тела и степень ожирения рассчитывали по индексу массы тела (ИМТ), а также согласно классификации Ю.А. Князева (1982). Оценка полового развития проводили на основании визуального осмотра и классификации стадий полового развития с помощью шкалы Таннер (Tanner, 1996).

Все пациенты составили 2 группы: в 1-ю вошли 105 мальчиков и подростков с ожирением, во 2-ю – 70 мальчиков с нормальной массой тела (МТ) (контрольная группа). Группа мальчиков и подростков с ожирением была разделена на 4 подгруппы в зависимости от возраста и стадии полового развития по Таннер:

1) мальчики 11–12 лет 1-я стадия Таннер (n=28);
2) мальчики 11–12 лет 2-я стадия Таннер (n=18);
3) подростки 13–15 лет 1–2-я стадии Таннер (n=20);
4) подростки 13–15 лет 3–4-я стадии Таннер (n=39).

Для оценки углеводного обмена исследовали гликемический профиль и рассчитывали индекс НОМА. Гормональные исследования включали определение в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, ТС, АМГ, дегидротестостерона (ДГТС), пролактина, андростендиона, лептина. Исследования проводили методом ИФА. Взятие крови у обследуемых было проведено согласно нормам биоэтики с информированным согласием родителей.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного пакета STATISTICA версии 6.0 в среде MedCalc 11.4.2. с использованием критериев: t-критерия Стьюдента, критерия Краскала–Уолиса, апостериорных попарных сравнений по Коноверу (1999), корреляционного анализа по Спирмену. Данные приведены в формате: медиана (25–75-й процентиль). Статистически значимыми считали различия при $p > 0,05$.

В результате сбора данных анамнеза у обследуемых с ожирением было установлено следующее: жалобы на избыточную МТ, быструю утомляемость, головные боли, которые появлялись после учебной нагрузки в школе; гиперкалорийное питание, низкая физическая активность; задержка развития гениталий, появления вторичных половых признаков, снижение темпов роста. Выявлена I и II степень ожирения, как у детей 11–12 лет, так и у подростков 13–15 лет. Показатели ИМТ были увеличены, при этом у подростков 3-й подгруппы ранговая корреляция по Спирмену выявила положительную связь между ИМТ, индексом инсулинорезистентности НОМА ($r=0,87$; $p=0,0001$) и значениями инсулина ($r=0,91$; $p=0,0001$), что характеризует взаимосвязь антропометрических показателей и выраженности метаболических нарушений.

Гиперлептинемия отмечена в подгруппах с ожирением, как в препубертате, так и в пубертате: уровень лептина у детей 1-й и 2-й подгрупп в 4 раза был выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У подростков наиболее высокий уровень лептина отмечался в 3-й подгруппе (22,05 пг/мл) и значимо отличался от

показателя лептина подростков с ожирением 3–4-й стадии Таннер и контроля ($p < 0,05$). Уровень лептина значимо коррелировал с выраженностью ожирения и биохимическими показателями, особенно у подростков с ожирением и половым развитием 1–2 стадии Таннер, а именно: с ИМТ ($r = 0,79$; $p < 0,05$), индексом инсулинорезистентности ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и инсулином ($r = 0,75$; $p < 0,05$). Эти данные еще раз подтверждают взаимосвязь между важнейшими участниками гуморального звена контроля метаболизма – лептина и инсулина. С нарастанием стадии полового развития по Таннер в группах детей с нормальным весом происходят снижение значений лептина и увеличение гонадотропинов и ТС.

Уровень ТС у детей 1-й подгруппы соответствовал допубертатным значениям и не отличался от показателей контроля, но были различия между 1-й и 2-й стадиями полового развития ($p < 0,05$). В то же время у мальчиков с ожирением и 2-й стадией Таннер уровень ТС был ниже (3,97 нМоль/л) по сравнению с контролем (10,57 нМоль/л; $p < 0,05$), что может быть расценено как фактор риска своевременного развития пубертата в дальнейшем у мальчиков с ожирением. У подростков с ожирением 1–2-й стадии Таннер ТС в 2 раза ниже, чем у подростков с ожирением 3–4 стадии Таннер и в 1,8 ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Концентрация ДГТС у пациентов 1-й и 2-й подгрупп не отличалась от контроля, но имелись различия между 1-й и 2-й стадиями по Таннер у детей с ожирением ($p < 0,05$). У подростков 3-й подгруппы уровень ДГТС был ниже по сравнению с показателями 4-й подгруппы и здоровых подростков ($p < 0,05$). Уровень гонадотропинов у мальчиков с ожирением 1-й и 2-й подгрупп не отличался от контроля. Хотя имелись отличия между 1-й и 2-й стадией развития по Таннер ($p < 0,05$). В то же время увеличение концен-

трации ЛГ в крови отставало по времени от продукции ФСГ. Низкие показатели ЛГ, ТС и его производных в группе подростков, страдающих ожирением с 1–2-й стадиями Таннер, при наличии у них выраженной гиперлептинемии, подтверждали двойное ингибирующее действие лептина на ТС и ЛГ.

Анализ уровня АМГ показал, что наиболее высокий уровень гормона отмечался у детей в препубертате, как при ожирении (60,2 нг/мл), так и в контроле (79,2 нг/мл), что ассоциировано со сниженной концентрацией андрогенов в сыворотке крови (ТС и ДГТС). На 2-й стадии полового созревания уровень АМГ снижался, как у детей 2-й подгруппы (17,4 нг/мл), так и в контроле (11 нг/мл) ($p < 0,05$). У подростков с ЗПР содержание АМГ в сыворотке крови составило 22,45 нг/мл, что более чем в 2 раза выше по сравнению с контролем (9,65 нг/мл; $p < 0,05$) и с 4-й подгруппой (9 нг/мл; $p < 0,05$). Отрицательная корреляция АМГ и ТС отмечалась у детей 1-й и 2-й подгрупп ($r < -0,73$ и $r < -0,66$ соответственно) и у подростков с ЗПР ($r < -0,55$; $p < 0,05$). Полученные данные явились подтверждением участия АМГ в формировании обратной связи «гонады–гипофиз» у детей как в препубертате, так и при ЗПР.

Таким образом, повышение продукции лептина предшествует увеличению в период пубертата всех гормонов, ответственных за становление репродуктивной функции. Однако избыточный вес, приводящий к лептинорезистентности, способствует снижению выработки мужских половых гормонов, что клинически в дальнейшем проявляется задержкой темпов становления пубертата. Достоверные отличия АМГ в каждой из стадий полового созревания независимо от веса свидетельствуют в пользу того, что предсказательная ценность определения концентрации АМГ выше, чем у гонадотропинов и ТС.