

Г.В. Косовцова

ЕКСКРЕЦІЯ КАТЕХОЛАМІНІВ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків***ВСТУП**

Значна розповсюдженість ожиріння серед дитячого населення, несприятливий характер його перебігу, досить велика поширеність інсуліно-резистентності (до 50%), яка є патогенетичною основою асоційованих із метаболічним синдромом станів (порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, жирова дистрофія печінки) обумовлюють актуальність вивчення проблеми ожиріння [1-4].

Встановлено, що за ожиріння (надто абдомінального) відбувається активація симпатико-адреналової системи (САС). Зокрема, формування АГ на тлі ожиріння пов'язують із підвищенням активності центральних відділів регуляції симпатичної нервової системи під впливом гіперінсулінемії, яка компенсаторно виникає внаслідок зниження чутливості тканин до інсуліну [5].

Підвищення секреції й екскреції катехоламінів (КА) на тлі ожиріння за умови стимуляції секреції інсуліну має характер компенсаторного зсуву гормональної регуляції обміну триацилгліцеролів в адипоцитах, оскільки вони стимулюють гідроліз триацилгліцеролів у жировій тканині, що є більш характерним для норадреналіну (НА), ніж адреналіну (А) [6].

Гіперінсулінемія призводить до стійкої активації САС і стабілізації АГ [7]. Також за підвищення тонуусу САС розвиваються зміни ліпідного метаболізму, гіперхолестеринемія, відкладання холестерину на стінках артерій [5].

З іншої точки зору, не виключено і прямий вплив КА на резистентність до інсуліну, наприклад, збільшення адипоцитами секреції чинника некрозу пухлини α , який безпосередньо пригнічує дію інсуліну [8, 9].

Проте стан САС у дітей, хворих на ожиріння, досліджено недостатньо, результати часто є суперечливими, що може бути пов'язано з недооцінкою варіативності показників відповідно до віку та стадії статевого дозрівання.

Мета дослідження – аналіз особливостей екскреції із сечею катехоламінів у хворих на ожиріння дітей і підлітків обох статей.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Комплексно обстежено у стаціонарі 48 дівчинок і 56 хлопчиків 8-17 років, хворих на ожиріння, з визначенням антропометричних, клінічних і гормонально-метаболічних показників за протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією (Київ, 2006, 2009). Наявність інсулінорезистентності (ІР) констатували за індексу НОМА-ІР понад 3,5 ум. од., розрахованого на підставі визначення натще рівнів імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові та глюкози у плазмі крові. Оцінку добової екскреції КА із сечею здійснювали за допомогою кількісного визначення вмісту флюоресцюючих продуктів окислення діоксифеніланіну (ДОФА), дофаміну (ДА), НА, А за Матліною Е.Ш. Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин отримано в лабораторіях ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України" за результатами обстеження здорових школярів міста Харків. Створення бази даних і статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 17.0. Дані наведено у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньою похибкою середньоарифметичного (m) або медіани та кватилів (Me; Uq, Lq). Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Ст'юдента, а також критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта Пірсона r. Значущість розходжень відсотків оцінювали за методом кутового перетворення Фішера. За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез прийнято 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оцінку активності САС у хворих на ожиріння дівчинок і хлопчиків проводили в окремих вікових групах: молодшій (8-11 років), середній (12-15 років) і старшій (16-18 років), що відповідали певним стадіям пубертату. Аналіз характеру екскреції КА як за середніми показниками, так і за медіанами показав у хлопчиків 12-15 років з ожирінням підвищення порівняно з нормативними показни-

ками вмісту ДОФА ($522,41 \pm 87,70$ нмоль/добу проти $345,95 \pm 33,39$ нмоль/добу), ДА ($680,72 \pm 41,24$ нмоль на добу проти $508,57 \pm 27,73$ нмоль/добу), НА ($139,85 \pm 12,54$ нмоль/добу проти $109,59 \pm 5,28$ нмоль на добу) ($p < 0,05$; табл. 1). У 16-18-річних юнаків реєструвалося лише збільшення значень НА до $141,42 \pm 10,88$ нмоль/добу проти $119,36 \pm 10,39$ нмоль на добу ($p < 0,05$).

Індивідуальна оцінка значень КА у хлопчиків з ожирінням залежно від наявності ІР визначила, що хворі на ожиріння, ускладнене ІР, частіше мали знижені показники екскреції ДОФА (46,67% проти 33,33%) та А (36,11% проти 21,05%) і нормальні рівні ДА (56,67% проти 26,66%), ніж пацієнти з ожирінням без ІР ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз у хлопчиків з ожирінням виявив стійкі позитивні зв'язки між індексом маси тіла (ІМТ) і значеннями ДОФА ($r=0,40$; $p=0,008$), ДА ($r=0,34$; $p=0,03$) і менш виражений – із НА ($r=0,26$; $p=0,07$). Аналіз зв'язків значень КА з рівнем ІРІ у крові та індексом НОМА-ІР продемонстрував вірогідні позитивні кореляції між показниками ІРІ та ДА ($r=0,32$; $p=0,03$), НА ($r=0,38$; $p=0,01$), індексом НОМА-ІР і ДА ($r=0,28$; $p=0,05$), НА ($r=0,33$; $p=0,02$).

Середні показники та медіани екскреції ДОФА у дівчинок з ожирінням суттєво не відрізнялися від нормативних, за виключенням тенденції до їх зниження у 8-11-річному віці ($264,09 \pm 33,16$ нмоль/добу проти $348,2 \pm 32,07$ нмоль/добу, $0,05 < p < 0,1$; табл. 2). Привернуло увагу підвищення вмісту ДА ($544,04 \pm 51,79$ нмоль/добу проти $440,44 \pm 25,19$ нмоль/добу),

НА ($140,69 \pm 13,94$ нмоль/добу проти $104,94 \pm 4,85$ нмоль/добу) та А ($33,27 \pm 4,62$ нмоль/добу проти $24,28 \pm 1,42$ нмоль/добу) у пацієток 12-15 років ($p < 0,05$), що свідчить про виражену активацію САС. У старшій віковій групі дівчаток (16-17 років) відзначено лише тенденцію до зниження значень ДА ($327,36 \pm 74,46$ нмоль/добу проти $633,14 \pm 79,23$ нмоль/добу ($0,05 < p < 0,1$)).

Індивідуальний аналіз екскреції КА показав, що у дівчинок за наявності ІР частіше реєструвалися знижені рівні ДОФА (20,0% проти 11,54%) і підвищені – НА (52,94% проти 23,08%) та А (17,65% проти 7,69%), $p < 0,05$. Це підтверджує роль гіперінсулінемії у підвищенні активності САС на тлі ожиріння, переважно за рахунок НА й А.

У дівчинок з ожирінням виявлено стійкі позитивні зв'язки ІМТ і рівнів НА ($r=0,39$; $p=0,01$) та А ($r=0,41$; $p=0,008$), що узгоджується з даними дослідження NAS (Normotesive Aging Study), щодо зростання екскреції НА із сечею пропорційно до ІМТ на тлі ожиріння [5]. Проте, аналіз зв'язків показників КА і ІРІ крові та індексом НОМА-ІР не виявив вірогідних кореляцій.

Отримані дані у цілому узгоджуються з висновками інших дослідників щодо активації на ранніх етапах статевого дозрівання САС, яка обумовлює формування інших гормональних порушень і бурхливий перебіг пубертату у хворих на ожиріння [4]. Причому як у хлопчиків, так і у дівчинок з ожирінням активація САС реєструвалась у 12-15-річному віці. Натомість за наявності ІР в обстежених обох статей

Таблиця 1

Показники екскреції катехоламінів у хлопчиків з ожирінням різних вікових груп, Ме [Lq; Uq]

Вік, роки	Групи	ДОФА, нмоль/доба	ДА, нмоль/доба	НА, нмоль/доба	А, нмоль/доба
8-11	ожиріння (n=14)	216,67 [187,61; 276,76]	511,50 [385,75; 606,46]	118,05 [76,7; 139,83]	26,83 [16,69; 30,43]
	здорові (n=32)	275,83 [188,18; 465,82]	471,8 [356,08; 660,44]	107,86 [70,8; 141,6]	24,65 [16,95; 30,82]
12-15	ожиріння (n=19)	416,51* [303,03; 603,63]	544,00* [377,27; 847,80]	112,10* [67,85; 168,74]	25,04 [14,77; 36,72]
	здорові (n=60)	317,65 [162,79; 392,70]	516,36 [350,99; 601,87]	108,50 [82,6; 147,6]	23,11 [15,34; 31,46]
16-18	ожиріння (n=23)	299,88 [255,0; 362,78]	678,14 [384,05; 808,24]	147,50* [99,0; 173,46]	30,4 [19,39; 37,75]
	здорові (n=39)	264,79 [191,35; 337,28]	547,11 [410,76; 678,24]	112,1 [71,98; 142,78]	24,91 [17,21; 31,59]

Примітка: * – вірогідна різниця із показником у здорових хлопчиків ($p < 0,05$).

Показники екскреції катехоламінів у дівчаток з ожирінням різних вікових груп, Me [Lq; Uq]

Вік, роки	Групи	ДОФА, нмоль/доба	ДА, нмоль/доба	НА, нмоль/доба	А, нмоль/доба
8-11	ожиріння (n=20)	233,92# [130,31; 303,88]	371,33 [258,57; 674,71]	92,33 [53,69; 140,42]	17,85 [11,71; 30,56]
	здорові (n=34)	359,61 [201,72; 451,88]	376,71 [253,07; 494,03]	86,73 [64,96; 138,06]	18,62 [15,41; 25,0]
12-15	ожиріння (n=23)	290,1 [257,13; 401,12]	553,91* [339,12; 649,98]	119,18* [100,89; 177,0]	25,93* [22,08; 38,52]
	здорові (n=64)	253,37 [176,8; 419,15]	426,73 [330,64; 515,46]	100,89 [77,29; 121,25]	22,21 [17,20; 26,19]
16-18	ожиріння (n=5)	384,54 [339,58; 516,55]	305,21# [240,85; 372,97]	104,33 [100,3; 127,44]	24,39 [20,98; 28,16]
	здорові (n=22)	295,12 [188,5; 397,29]	513,29 [378,68; 918,45]	96,76 [71,39; 177,0]	21,33 [15,54; 38,52]

Примітка: * – вірогідна різниця із показником у здорових хлопчиків ($p_v < 0,05$); # – тенденція до різниці з показником здорових дівчинок ($p_v < 0,05$).

досить часто визначались знижені показники ДОФА, що може свідчити про зниження резервних можливостей САС і узгоджується з даними деяких вчених [4]. Підвищені показники НА й А були притаманні лише дівчинкам з ожирінням, ускладненим ІР. У хворих на ожиріння виявлено стійкі позитивні зв'язки між значеннями КА та величиною ІМТ, у хлопчиків переважно за рахунок ДОФА і ДА, у дівчаток – НА і А. У хлопчиків з ожирінням встановлено вірогідні позитивні кореляції між значеннями ІРІ, індексом НОМА-ІР і показниками екскреції ДА та НА.

ВИСНОВОК

Отже, отримані результати підтверджують наявність порушень вікової динаміки вмісту КА у дітей з ожирінням на етапах статевого дозрівання за рахунок активації САС у 12-15 років. Визначено деякі статеві особливості екскреції КА у хворих на ожиріння залежно від наявності ІР. Зі збільшенням ІМТ на тлі ожиріння підвищується активність САС, яка має статеві відмінності. Зростання ІРІ та індексу НОМА-ІР у хлопчиків з ожирінням супроводжується підвищенням екскреції ДА та НА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 90-98.
2. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: автореф. дис... д.мед.н. – Смоленск, 2008. – 43 с.
3. Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 35-39.
4. Хижняк О.О. Клиніко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі: автореф. дис... д.мед.н. – Харків, 2005. – 39 с.
5. Леженко Г.А. Артериальная гипертензия у детей с ожирением – условия формирования и гормональные маркеры развития // Матер. наук. практ. конф. з міжнар. участю «Українська школа ендокринології». – Харків, 2011. – С. 99-107.
6. Кулешова Д.К., Давыдов В.В. Особенности экскреции катехоламинов при нейроэндокринном ожирении на разных стадиях полового созревания // Матер. наук. практ. конф. з міжнар. участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті». – Харків, 2012. – С. 55-56.
7. Sympathoadrenergic and metabolic factors are involved in ambulatory blood pressure rise in childhood obesity / L. Gilardini, G. Parati, A. Sartorio et al. // J. Hum. Hypertens. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 75-82.
8. Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea / A. Kelly, S. Dougherty, A. Cucchiara et al. // Sleep. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 1185-1191.
9. Pervanidou P., Chrousos G.P. Stress and obesity / metabolic syndrome in childhood and adolescence // Int. J. Pediatr. Obes. – 2011. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 21-28.

РЕЗЮМЕ

Экскреция катехоламинов при ожирении в детском возрасте**А.В. Косовцова**

Проанализированы особенности экскреции с мочой катехоламинов (КА) у детей и подростков обоего пола, больных ожирением, в разных возрастных группах. Как у мальчиков, так и у девушек с ожирением установлено нарушение возрастной динамики содержания КА на этапах полового созревания за счет активации симпатoadреналовой системы (САС) в 12-15 лет. У больных ожирением выявлены устойчивые положительные связи между КА и индексом массы тела: у мальчиков в основном за счет диоксифенилаланина (ДОФА), дофамина (ДА), у девушек – норадреналина (НА) и адреналина (А). У девушек с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью (ИР), достоверно чаще регистрировались повышенные показатели НА и А. Нарастание уровня иммунореактивного инсулина и индекса НОМА-ИР у мальчиков с ожирением сопровождается повышением экскреции ДА и НА. Полученные данные в целом согласуются с выводами других исследователей об активации на ранних этапах полового созревания САС, которая обуславливает формирование других гормональных нарушений и бурное течение пубертата у больных ожирением.

Ключевые слова: ожирение, дети, подростки, катехоламины, симпато-адреналовая система.

SUMMARY

Excretion of catecholamines in children with obesity**H. Kosovtsova**

The paper gives an analysis of the peculiarities in catecholamine (CA) urinary excretion in children and adolescents suffering from obesity in different age groups. Disorders in age-related dynamics of CA contents at the stages of puberty have been revealed both in boys and in girls with obesity due to activation of sympathoadrenal system (SAS) in 12-15 years. Persistent positive relationships between CA findings and the value of body mass index have been established in patients with obesity, in boys mainly due to dioxyphenilalanin (DOPA) and dophamin (DA), and in girls due to norepinephrine (NE) and epinephrine (EA). In girls with obesity, complicated with insulin resistance (IR), higher values of NE and E have been registered significantly more often. Growth of immunoreactive insulin and HOMA-IR index in obese boys is accompanied by an increased excretion of DA and NE. The data obtained, in general, are consistent with the findings of other researchers as regards SAS activation at early stages of puberty, which causes formation of other hormonal disorders and a rapid course of puberty in patients with obesity.

Key words: obesity, children, adolescents, catecholamines, sympathoadrenal system.

Дата надходження до редакції 19.03.2014 р.