

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

В. О. Андреева

ФГУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону

Role of Leptin in the Pathogenesis of Reproductive Disorders in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa

V. O. Andreyeva

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

Цель исследования. Изучить роль лептина в патогенезе репродуктивных расстройств у девушек-подростков с синдромом нервной анорексии (НА). **Материалы.** Обследованы 2-е группы пациенток, общими симптомами для которых являлись дефицит массы тела, аменорея, отсутствие хромосомной или моногенной патологии. Группу 1 составляли 48 девочек-подростков с диагнозом нервная анорексия, группу 2 — 41 пациентка без расстройств пищевого поведения. Контрольную группу составляли 24 пациентки с ИМТ = 20,3 (18,5; 24,9) без расстройств пищевого поведения и нормальным менструальным циклом. **Методы исследования:** антропометрия, определение содержания лептина и нейропептида Y в сыворотке крови методом ИФА. Статистическую обоснованность различий между группами оценивали по U-критерию Манна-Уитни. **Результаты исследования.** Выявлено снижение уровня лептина в сыворотке крови у пациенток на аноректическом этапе и гиперпродукция лептина на этапе редукции НА, а также отсутствие зависимости концентрации лептина от ИМТ. Гиполептинемия аноректического этапа сопровождалась низким уровнем нейропептида Y. Это свидетельствует о формировании резистентности к низкому уровню лептина, что может быть обусловлено как нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, так и гипоинсулинемией. **Заключение:** низкие показатели лептина и нейропептида Y на аноректическом этапе можно считать реакцией адаптации, позволяющей отсрочить инсулиновые эффекты на фоне дефицита питания и формирование порочного круга в регуляции системы липостата и связанной с ним патологией репродуктивной сферы. **Ключевые слова:** лептин, нервная анорексия, девушки-подростки, репродуктивные расстройства.

Objective: to study a role of leptin in the pathogenesis of reproductive disorders in adolescent girls with anorexia nervosa (AN). **Subjects:** Two groups of patients the common symptoms of whom were underweight, amenorrhea, the absence of chromosomal or monogenic abnormality. Group 1 consisted of 48 adolescent girls diagnosed as having anorexia nervosa; Group 2 included 41 patients without eating behavioral disorders. A control group comprised 24 patients with a body mass index (BMI) of 20.3 (18.5; 24.9) without eating behavioral disorders and with a normal menstrual cycle. **Methods:** anthropometry, enzyme immunoassay of plasma leptin and neuropeptide Y levels. The statistical validity of group differences was estimated by the Mann-Whitney U-test. **Results.** There were reductions in the serum content of leptin in patients at an anorectic stage, its hyperproduction at the stage of AN reduction, and no relationship of the leptin concentration to BMI. Hypoleptinemia at the anorectic stage was accompanied by low neuropeptide Y levels. This suggests that resistance to low leptin levels develops, which may be caused by both impaired leptin transport across the blood-brain barrier and hypoinsulinemia. **Conclusion.** The low levels of leptin and neuropeptide Y at the anorectic stage may be considered to be an adaptive reaction that delays insulin effects in the presence of malnutrition and creates a vicious circle in the regulation of the lipostat system and vicious circle-associated reproductive disorders. **Key words:** leptin, anorexia nervosa, adolescent girls, reproductive disorders.

Согласно Международной классификации болезней (10-й пересмотр) нервная анорексия (НА) (F 50.0) представляет собой расстройство, характеризующееся преднамеренным снижением веса, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом [1].

Нервная анорексия (НА) впервые была описана Мортоном в 1689 году, встречается у 0,5–4,2% подростков [2], из них только 5% больных — лица мужского пола. Распространенность НА в настоящее время растет. НА — расстройство, сопровождающееся резким снижением массы тела вследствие добровольного отказа от приема

пищи. Возможно, название не совсем правильное, т. к. аппетит при этом сохранен и даже повышен, но пациентки стараются достичь снижения веса большой физической нагрузкой (бег, длительная ходьба, иногда до 20 км в день), приемом слабительных средств или искусственно вызываемой рвотой сразу после приема пищи. Потеря веса приводит к нарушению секреции гормонов передней доли гипофиза и, в первую очередь, гонадотропинов [3]. Вес тела сохраняется пациентками на уровне как минимум на 15% ниже ожидаемого, индекс массы тела Кветелета составляет 17,5 или ниже. Искажение образа своего

тела принимает специфическую психопатологическую форму, при которой страх перед ожирением сохраняется в качестве навязчивой и/или сверхценной идеи.

Нарушение полового развития, роста и аменорея являются обязательными диагностическими признаками данного расстройства [1]. Аменорея — постоянный признак НА, обусловлен резким снижением гонадотропинов по сравнению с препубертатным уровнем, но ее точный механизм неизвестен. Биохимические медиаторы, вовлеченные в этот процесс, включают в себя кортизол, лептин, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста и многие другие. Экспериментальные исследования подтверждают, что роль метаболического сигнала, регулирующего гонадотропную функцию гипофиза, играет лептин, вырабатываемый «сытыми» адипоцитами. [4]. Общее количество лептина в организме пропорционально массе жировой ткани и физиологически выше у женщин, чем у мужчин. Выработка лептина в организме стимулируется инсулином и, в меньшей степени, глюкокортикоидами, а также зависит от размеров жировых клеток. Лептин избирательно проникает в вентромедиальные ядра гипоталамуса, где посредством глюкагоноподобного пептида I вызывает продукцию тормозных сигналов, адресованных вентролатеральным центрам голода, где под их влиянием уменьшается выработка орексигенного нейропептида Y. Нейропептид Y является одним из главных триггеров аппетита и чувства голода, стимулирует пищевое поведение, ряд эндокринных желез, продукцию инсулина и накопление жира в адипоцитах [5]. Известно, что при инсулинозависимом сахарном диабете, при котором имеет место инсулинопения и исхудание, секреция нейропептида Y понижена [6]. Через увеличение или уменьшение продукции данного нейропептида регулирующим воздействием на аппетит обладают холецистокинин, бомбезин, соматостатин, сатиетин, нейротензин, кортиколиберин, тиролиберин и его дериват — гистидил-пролин дикетопиперазин, обнаруженный в крови у пациенток с нервной анорексией, а также вазоактивный интестинальный полипептид и инсулин [5]. Эндорфины и энкефалины, а также соматолиберин — вызывают стимуляцию аппетита. В настоящее время открыто много новых нейропептидов, обладающих как орексигенным, так и анорексигенным действием. Дифференцировка адипоцитов непрерывно происходит под влиянием СТГ и ИФР-1 [5]. Глюкокортикоиды увеличивают и липолиз и липогенез, суммарный эффект их действия различен в адипоцитах разной локализации из-за опосредованного воздействия через катехоламины на адренорецепторы адипоцитов. На своей поверхности адипоциты имеют обширный набор нейромедиаторных и гормональных рецепторов. Инсулин стимулирует синтез жира из глюкозы в адипоцитах, а глюкагон действует контринсулярно. Тиреоидные гормоны сдерживают липогенез и вместе с липотропином и другими дериватами проопиомеланокортина (адреноректорикотропином, меланоцитостимулирующим гормоном), соматотропином, тиреотропином и лютеотропином стимулируют липолиз [6].

Для изучения роли лептина в развитии нейроэндокринных нарушений при синдроме НА нами принята попытка исследовать уровни лептина, нейропептида Y, и их корреляции с индексом массы тела.

Материалы и методы

Нами обследованы 2-е группы пациенток, общими симптомами для которых являлись дефицит массы тела, расстройство ритма менструаций, крайним проявлением которых явилась аменорея, длительностью до 2 лет, а так же отсутствие хромосомной или моногенной патологии. В 1-ю группу вошли 48 девочек-подростков с установленным диагнозом нервная анорексия, в основе которой лежит сверхценная дисморфоманическая идея. Помимо этого, в структуре клинической картины имеют место признаки зависимого поведения в виде обсессивных мыслей о похудании, чувства комфорта при выполнении выбранного паттерна пищевого поведения и дискомфорта при невозможности завершения задуманного. Вторую группу составила 41 пациентка с дефицитом массы тела и расстройством менструальной функции без сверхценной мотивации пищевого поведения и признаков зависимости.

Обе группы были разделены на две подгруппы в зависимости от индекса массы тела. Подгруппу *a* 1-й группы составляли 26 пациенток на этапе редукции нервной анорексии с ИМТ = 18,50 (19,65; 18,01). Подгруппу *b* составляли 22 девочки на аноректическом этапе заболевания с ИМТ = 15,34 (16,34; 13,40). Подгруппу *в* 2-й группы составляли 23 девочки с ИМТ = 17,83 (18,47; 17,65), подгруппу *г* — 18 пациенток с ИМТ = 15,70 (16,30; 14,82). Контрольную группу составляли 24 девушки-подростки с ИМТ = 20,30 (18,50; 24,90) без расстройств пищевого поведения и нормальным менструальным циклом, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении по поводу воспалительных процессов женской половой сферы. Возраст обследованного контингента составлял 13–16 лет. Данные в исследуемых группах даны в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием *U*-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p=0,05$. Расчеты проводили в среде п. п. Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня лептина в сыворотке крови обследованного контингента, нами выявлено (см. таблицу) его значительное снижение в подгруппе *b* 1-й группы (аноректический этап), что имело статистически обоснованные различия с подгруппой *a* ($p=0,000005$), двумя подгруппами 2-й группы ($p=0,002016$ и $p=0,000832$) и показателями контроля ($p\leq 0,004$). Так, концентрация лептина у пациенток с аноректическим этапом НА (подгруппа *b* 1-й группы) была ниже контрольных значений в 1,88 раза и в 3,3 раза ниже, чем у девушек с аналогичным индексом массы тела, но без расстройств пищевого поведения (подгруппа *г* 2-й группы).

Данные результаты согласуются с исследованиями Miller K. K., Anderson E., Klibanski A. (1998), изучавшими роль лептина как важного медиатора репродуктивной функции [7]. Авторы сравнили уровни лептина у женщин с гипоталамической аменореей и у нормально менструирующих женщин, имеющих равные (нормальные) значения индекса массы тела, потребляемых с

Концентрация лептина и нейропептида Y в крови обследованных больных

Группа	ИМТ	Лептин	Нейропептид Y
1-я, подгруппа а (n=26)	18,50 (19,65; 18,01)	23,5 (33,0; 12,5)	0,058 (0,12; 0,03)
1-я, подгруппа б (n=22)	15,34 (16,34; 13,40)	5,2 (8,6; 2,8)	0,054 (0,13; 0,027)
2-я, подгруппа в (n=23)	17,83 (18,47; 17,65)	13,3 (19,3; 10,2)	0,12 (0,18; 0,08)
2-я, подгруппа з (n=18)	15,70 (16,30; 14,82)	17,1 (25,2; 12,4)	0,07 (0,11; 0,04)
Контрольная группа (n=24)	20,30 (18,50; 24,90)	9,8 (12,2; 7,3)	0,12 (0,12; 0,02)

Примечание. Данные в исследуемых группах даны в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%). Единицы измерения исследуемых показателей приведены в нг/мл.

пищей калорий и одинаковый возраст. Выявлено, что уровни лептина были значительно ниже у пациенток с гипоталамической аменореей по сравнению с контрольной группой. Эти данные в первую очередь демонстрируют взаимосвязь гиполептинемии с дисфункцией гипоталамуса и аменореей, а также отсутствие взаимосвязи уровня лептина с массой тела, что позволяет считать механизм и репродуктивные последствия низкого уровня лептина пока еще неизвестными.

В исследованиях Miller K. K., Anderson E., Klibanski A. (1998) отмечено, что на фоне восстановления массы тела происходит повышение концентрации как лютеинизирующего гормона (ЛГ), так и лептина [7]. Нашими исследованиями выявлены статистически обоснованные различия в показателях лептина между аноректическим этапом (подгруппа б 1-й группы) и этапом редукции НА (подгруппа а 1-й группы). Так, после набора веса и на фоне редукции НА уровень лептина увеличился в 4,53 раза, при этом превысив контрольные значения в 2,4 раза и показатели подгруппы сравнения с аналогичным ИМТ (подгруппа в 2-й группа) — в 1,76 раза. Первоначально такие уровни лептина были расценены нами как лабораторная ошибка, но активный поиск объяснений данного феномена привел к следующим интерпретациям: 1) прибавка в весе при откармливании — до 1,2 кг в неделю — идет быстрее, чем вес терялся в ходе голодания [6, 8]; 2) по данным Зайчик А.Ш. и Чурилова Л.П. (2000) быстрый рост объема жировой ткани ведет к гиперпродукции адипоцитами лептина [6]; 3) Mayer L., Walsh B. T., Pierson R. N. (2005) путем магнитно-резонансной томографии изучили перераспределение жировой ткани у пациенток с нервной анорексией до и после набора веса. Авторами выявлено, что у данных пациенток соотношение объема талии к объему бедер, количество висцерального жира, межмышечной жировой ткани и общее количество жировой ткани было больше, чем у представительниц контрольной группы. Причем вес обследованных в двух группах был совершенно идентичен и составлял 54 кг [8]. Основываясь на результатах данных исследований [8], можно с достаточной долей уверенности говорить о том, что повышенный уровень лептина в подгруппе а пациенток с нервной анорексией возможно интерпретировать высокой активностью липогенеза и относительно большим количеством висцеральной и межмышечной жировой ткани, по сравнению со здоровыми.

Уровни лептина во 2-й группе не имели существенных различий между подгруппами ($p=0,579100$), но

превышали данный показатель у взрослых женщин в 1,75 раза, что позволило нам с известной долей осторожности предположить отсутствие четкой взаимосвязи между уровнем лептина и ИМТ в пубертатном периоде. Мы согласны с мнением Mantzoros C. S. (2000) о взаимосвязи повышенного уровня лептина с иннициацией пубертата [9].

Таким образом, нами установлено:

1. Снижение уровня лептина в сыворотке крови у пациенток на аноректическом этапе НА.
2. Отсутствие зависимости концентрации лептина в сыворотке крови от ИМТ.
3. Наличие гиперпродукции лептина на этапе редукции нервной анорексии, что обусловлено быстрым ростом межмышечной и висцеральной жировой ткани.

Несмотря на изменения показателей лептина, связанные с этапностью НА, значения нейропептида Y не имели статистически обоснованных отличий между подгруппами. Гиполептинемия аноректического этапа сопровождалась низким уровнем нейропептида Y, хотя в соответствии с нормальными физиологическими механизмами в системе липостата, орексигенный нейропептид Y при исхудании должен иметь высокие значения. Данный феномен, по нашему мнению, свидетельствует о формировании резистентности к низкому уровню лептина на аноректическом этапе НА, возможно, за счет нарушения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер. Учитывая, что с одной стороны выработка лептина в организме стимулируется инсулином [6], а на аноректическом этапе преобладают контринсулярные механизмы эндокринно-метаболической адаптации к голоданию, то гиполептинемия данного этапа обусловлена гипоинсулинемией. С другой стороны, под действием высоких концентраций нейропептида Y в норме возрастает продукция инсулина [5]. Таким образом, низкий уровень нейропептида Y на аноректическом этапе можно считать реакцией адаптации, позволяющей отсрочить инсулиновые эффекты на фоне дефицита питания и формирование порочного круга в регуляции системы липостата. Сниженная выработка нейропептида Y в центре голода на фоне гиполептинемии, свидетельствует об относительной недостаточности действия лептина на гипоталамус, возможно, за счет отсутствия адекватного количества лептиновых рецепторов. По данным Frieling H. (2005) плазменный уровень гомоцистеина у пациенток с нервной анорексией значительно повышен по сравнению со здоровыми, что является маркером гибели нейронов, приводящей к атрофичес-

ким изменениям некоторых отделов мозга [10]. При достижении определенной концентрации лептина в сыворотке (25–30 нг/мл) дальнейшее ее повышение не сопровождается параллельным увеличением концентрации лептина в ткани мозга и спинномозговой жидкости [9].

Исследованиями Gorman R., Funanage M. L. et al. (2001) был установлен низкий уровень лептина ($1,35 \pm 0,63$ ng/ml) у недоношенных новорожденных (гестационный возраст 32 недели), сходный по значениям с уровнем лептина у пациенток с нервной анорексией, пациентов с раковой кахексией и изможденными животными, причем исследованное соотношение лептин/вес и уровень лептина, повышались при назначении стероидов, а также соответствовали норме у новорожденных в таком же сроке гестации, рожденных от матерей с сахарным диабетом [11].

Заключение

На основании проведенных исследований авторами сделан вывод о том, что постоянно низкий уровень лептина может отражать поражение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [11]. Интересен

такой факт: многие больные ожирением родились недоношенными или маловесными, однако в дальнейшем быстро набирали вес, а в подростковом периоде уже имели его избыток. По данным Дедова И. И. и Мельниченко Г. А. (2004) этот феномен объясняется внутриутробным недостатком лептина, мешающим формированию нормальных функциональных взаимосвязей между жировой тканью и гипоталамусом [5]. Весьма осторожно и чисто гипотетически можно интерполировать данный факт на пациенток, находящихся на этапе редукции нервной анорексии, перенесших дефицит лептина и, вероятно, утративших нормальную взаимосвязь между лептином и его гипоталамическими рецепторами, либо имеющих дефект транспортных механизмов через гематоэнцефалический барьер. Данный факт должен явиться перспективным направлением для дальнейших исследований. Уточнение особенностей влияния лептина на мозг, как и поиск рабочей модели, объясняющей влияние таких факторов среды, как стресс и питание, на систему лептина, позволит добиться серьезного прогресса в лечении и профилактике пищевых расстройств и, связанной с ними патологией репродуктивной сферы.

Литература

1. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Психические расстройства и расстройства поведения. М.: Минздрав России; 1998.
2. Гогтадзе И. Н., Самохвалов В. Е. Нервная анорексия. СПб.: ГПМА; 2002.
3. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА; 2000.
4. Escobar L., Freire J. M., Giron J. A. et al. Plasma levels of insulin and leptin in patients with morbid obesity and anorexia nervosa after weight loss or gain, respectively. Rev. Esp. Med. Nucl., 2000; 19:199–206.
5. Мельниченко Г. А., Ромацкова Т. И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. В кн.: Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (ред.) Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. М.: МИА; 2004. 16–42.
6. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ; 2000.
7. Miller K. K., Parulekar M. S., Schoenfeld E. et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: The effects of body composition and nutritional intake. J. Clin. Endocr. Metabolism 1998; 83 (7): 2309–2312.
8. Mayer L., Walsh B. T., Pierson R. N. et al. Body fat redistribution after weight gain in women with anorexia nervosa. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81 (6): 1286–1291.
9. Mantzoros C. S. Role of leptin in reproduction. In: Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000; 900. 174–83.
10. Frieling H., Wilhelm J., Fiszler R. et al. Homocysteine plasma levels are elevated in females with anorexia nervosa. J. Neural. Transm. 2005; 112 (7): 979–985.
11. Gorman R., Funanage M. L., Spear S. G., Hassink K. et al. Immaturity or Starvation? Longitudinal study of leptin levels in premature infants. J. Biology neonate 2001; 80 (1): 35–40.

Поступила 25.12.06