
Глава 7

Синдром лептинорезистентности

Среди характеристик биологических систем одной из главных является способность поддерживать баланс поступления и расходование энергии. Под поступлением энергии у представителей классификационного царства животных принято понимать потребление высокомолекулярных соединений из окружающей среды с последующим расщеплением и получением избытка энергии, под расходованием – все виды деятельности (в том числе и собственно выше указанное потребление). Организмам, которые растут на начальном этапе онтогенеза, свойственен позитивный энергетический баланс в пользу потребления, однако в определенных границах указанного положительного отклонения. Позитивный энергетический баланс у взрослых существ или же избыточная его величина в периоде роста считается патологическим явлением, которое у млекопитающих носит название ожирения. Ожирение в настоящее время представляет собой серьезную медицинскую проблему, причем его распространенность и значимость во всем мире продолжают расти.

Поддержание нормальной массы тела во многом зависит от баланса анаболических и катаболических процессов. Адаптивная сущность такого баланса направлена прежде всего на создание и поддержание достаточного энергетического депо в случае усиленного расхода энергии или голода до момента восполнения необходимых запасов энергии. За подобные поведенческие реакции отвечают различные структуры головного мозга. Преобладание анаболических процессов приводит к увеличению потребления пищевых продуктов и снижению расхода энергии.

По данным ВОЗ, в 2003 г. около 1,7 млрд жителей планеты имели лишний вес или ожирение. Во всех регионах проживания прогнозируется дальнейший рост количества людей с избыточным весом, а в 2025 году от ожирения будут страдать уже 40% мужчин и 50% женщин. Увеличивается частота ожирения или избыточного веса среди детского населения. Исследования Национального института здоровья и питания США, которые проводятся с 1963 года, указывают на стремительный рост ожирения у детей и подростков, особенно на протяжении последних 20 лет. Известно, что у 80% детей 10–14 лет с ожирением и отягощенной наследственностью ожирение сохраняется и в старшем возрасте [WHO, 2003; И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, 2004].

По данным центров контроля и профилактики заболеваний США (USA Centers for Disease Control and Prevention), за период с 1971 по 2000 гг. калорийная ценность пищевого рациона женщин в развитых странах увеличилась на 22%, у мужчин – на 7%. При этом распространенность ожирения у женщин, например в США, составляет приблизительно 33% и удвоилась за последние 10 лет [National Center for Health Statistics, 2000; RM. Kraus et al., 2000; A. Kazaks, J.S. Stern, 2003; R.Opez , 2003].

Согласно результатам исследований [N.M. Neary et al., 2004], среди населения Англии лишь 8% женщин и 6% мужчин старше 18 лет страдали ожирением по критерию ИМТ > 30 кг/м², в 2001 г. это же соотношение составило 26 и 22%, соответственно, а избыток массы тела (ИМТ более 25 кг/м²) был выявлен у 55% женщин и 66% мужчин. Понятную обеспокоенность вызывает параллельное увеличение распространенности ожирения у детей [S. Chinn, R.J. Rona, 2001].

По сложившимся представлениям, ожирение обуславливает сокращение ожидаемой продолжительности жизни более чем на 10 лет, причем у чернокожего населения планеты – даже до 20 лет. Так, например, ежегодно нарушение толерантности к углеводам переходит в сахарный диабет у 5–10% пациентов, в течении 5 лет – у 20–34%, а при сочетании гликемии натощак 5 и $>$ моль/л и нарушении толерантности к углеводам – у 38–65%. При этом вероятность перехода нарушения толерантности к глюкозе в сахарный диабет выше у людей с избытком веса [WHO, 2000; K.R. Fontaine et al., 2003].

Энергетический баланс обеспечивают многие системы организма, поддерживающие гомеостаз. Доминирующая роль в его регуляции принадлежит лептину, инсулину и другим гормонам, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, активизируют мембранные рецепторы тропных нейронов различных структур головного мозга (коры, гипоталамуса, различных ядер). В этих реакциях участвует группа гормонов и нейропепти-

дов, вырабатываемых в ЦНС (α -меланоцитстимулирующий гормон, нейропептид-У, препроопиомеланокортин, меланинконцентрирующий гормон, агутисвязывающий белок).

Продолжающиеся дебаты специалистов в значительной мере сконцентрированы на вопросе, является ли ожирение собственно заболеванием по своей этиопатогенетической сущности. По мнению ведущих экспертов в области метаболизма высших хребетных и человека, ожирение отвечает всем критериям отдельной нозологии. Тут важно отметить, что кроме вполне четких критериев этиологии (дисбаланс алиментарного потребления «химических энергоносителей» и энерготрат организма), патогенеза (нарушение в системе лептин – инсулин – адипонектин – грелин – нейропептид У – меланокортин – агутисвязывающий протеин и др.), патофизиология ожирения в действительности значительно шире, разнообразнее и, можно утверждать, более универсальна на уровне целостного организма. Дело в том, что увеличенные при ожирении жировые клетки (адипоциты) продуцируют неоптимальные количества секреторных продуктов – цитокинов, прокоагулянтов, противовоспалительных пептидов и ангиотензиногена, в связи с чем избыток массы тела связан с развитием целого ряда метаболических заболеваний, включая сахарный диабет, гипертоническую болезнь, атеросклеротические болезни сердца, апноэ во сне (риск внезапной смерти), а также некоторых видов рака. Принципиальным положением в понимании проблемы является невозможность минимально удовлетворительного контроля обусловленных им заболеваний при отсутствии снижения массы тела [G.A. Bray, 2004].

Особую роль в развитии патологических процессов, которые сопровождают изменение массы тела, играет гормон лептин, или как его образно называют «голос жировой ткани». Он продуцируется белой жировой тканью, регулирует пищевое поведение, влияет на гипоталамические центры насыщения через лимбические структуры и ствол мозга; повышает тонус симпатической нервной системы; усиливает термогенез в адипоцитах; угнетает синтез инсулина; оказывает воздействие на инсулиновые рецепторы клетки, снижая транспорт глюкозы. По структуре лептин относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормон роста, пролактин и некоторые другие гормоны и цитокины.

При ожирении также наблюдается лептинорезистентность. Считают, что гиперлептинемия осуществляет стимулирующее воздействие на некоторые гипоталамические релизинг-факторы, в частности, на КРФ. Так, при метаболическом синдроме часто отмечается легкий гиперкортицизм, что играет важную роль в патогенезе этого синдрома.

В норме лептин угнетает секрецию нейропептида-У в гипоталамусе, который принимает участие в формировании ощущения голода и стимулирует секрецию инсулина.

У лиц с ожирением уровень лептина в сыворотке крови значительно повышен. Избыток лептина вызывает инсулинорезистентность в костной мускулатуре и жировой ткани [В. А. Алмазов и соавт., 1999]. Низкие концентрации лептина и инсулина в ЦНС увеличивают поступление энергии и уменьшают ее расход [S.C. Benoit et al, 2002]. Меланинконцентрирующий гормон также считают одним из ключевых нейропептидов, ответственных за энергетический баланс. Он возбуждает чувство голода и синтезируется в боковой гипоталамической области. При генетических и других нарушениях его секреция может повышаться, что приводит к возникновению гиперфагии и ожирения.

Поскольку лептин циркулирует в связанном с транспортным белком состоянии, резистентность к нему объясняют наличием аномалий в структуре соединенного с ним белка. Возможной причиной может быть аномалия гипоталамических рецепторов. Во время голодания и при активных физических нагрузках уровень лептина снижается. Накопленные данные показывают, что инсулинорезистентность может развиваться при дефиците лептина или при дефекте его рецептора. При введении лептина в желудочек мозга эффективная доза гормона значительно снижается, и уже через 30 мин после его инъекции мышам с генотипом *ob/ob*, они приостанавливают употребление пищи и восстанавливают его только через 6,5 часов. Эти данные подтверждают, что основным органом-мишенью действия лептина может быть гипоталамус. Содержание лептина в цереброспинальной жидкости составляет приблизительно 2–4% от его концентрации в плазме крови, что позволяет допустить существование специального механизма переноса гормона из крови в ЦНС. Прохождение лептина через гематоэнцефалический барьер вполне реально и является активным процессом, в котором происходит специфическое связывание гормона с рецептором и последующим переносом образовавшегося комплекса в мозг при участии растворимой формы рецептора, исполняющей роль транспортера гормона.

Содержание лептина в циркулирующей крови людей четко коррелирует с массой тела и поэтому, чем больше масса жировой ткани, тем больше она секретирует в кровь этот гормон. Однако у лиц, которые страдают ожирением, снижение синтеза и секреции лептина –довольно редкое явление и, скорее всего, возникает в связи со снижением эффективности действия гормона вследствие нарушения функционирования рецептора, торможения послерепторных механизмов проведения гормонального сигнала или

снижения способности лептина проникать через гематоэнцефалический барьер. При ожирении наблюдается смена соотношения концентраций лептина в спинномозговой жидкости и сыворотке крови. Поэтому снижение способности гормона проникать в структуры гипоталамуса может быть одной из причин развития резистентности к действию лептина и, как следствие, повышенному накоплению жира в организме.

Имеющиеся сведения показывают, что подкожная жировая клетчатка является достаточно важным эндокринным органом, который регулирует разные физиологические функции, а нарушение синтеза лептина адипоцитами или неспособность гормона проявлять биологическое действие приводят к разрастанию жировой ткани. Подобное увеличение массы жировой ткани происходит при развитии гипотиреоза.

Проблема ожирения и избытка массы тела является весьма актуальной у лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Так, по нашим данным [А.Н. Коваленко, К.Н. Логановский, 2001], среди УЛПА на ЧАЭС, находившихся под длительным наблюдением (более 10 лет), метаболический синдром Х, диагноз которого, согласно критериев G.M. Reaven [1988], означает наличие в том числе ожирения по андроидному типу, регистрировался на этапе наблюдения 1990–1995 гг. в 15% случаев, а на этапе 1996–2001 гг. – уже в 48,2%.

Отсюда вполне понятна актуальность исследований по проблеме ожирения у лиц, которые пострадали вследствие аварии на ЧАЭС, в первую очередь относительно влияния на энергетический баланс ионизирующей радиации. Эта проблема касается не только взрослых, но и детей. Так, показано [Д.С. Афанасьев и соавт., 2005], что у пострадавших взрослых на фоне увеличения массы тела повышаются в крови концентрации лептина, инсулина, холестерина и триглицеридов. В то же время у них не выявлено увеличения концентрации С-пептида и антител к инсулину. У УЛПА увеличение ИМТ было наибольшим в сравнении с другими категориями пострадавших и не связано со сроками пребывания в 30-километровой зоне отчуждения. При наличии гипотиреоза независимо от степени медикаментозной гормональной компенсации они характеризовались наибольшим риском развития синдромов лептино- и инсулинорезистентности.

Ожирение у детей, рожденных от родителей, которые подверглись воздействию ионизирующего излучения вследствие аварии на ЧАЭС, также характеризуется гиперлептинемией и гиперинсулинемией. Однако последняя не всегда связана с избытком массы тела и может быть как транзиторным физиологическим состоянием на определенных этапах онтогенеза (пубертатный период), так и первичным феноменом иных гормонально-

метаболических нарушений [Д.С. Афанасьев и соавт., 2004]. У 14–30% детей с ожирением выявлена диссоциация между уровнями С-пептида и инсулина, что, возможно, свидетельствует об ускорении деградации неактивного компонента проинсулина. Этим детям также свойственна тенденция к гипертриглицеридемии, которая наряду с наличием коррелятивных связей между концентрациями инсулина и триглицеридов сыворотки крови может рассматриваться как начальные явления нарушений атерогенной направленности.

В работах ряда авторов [П. Костенко, 2001; О.О. Хижняк, 2001; О.Ya. Wojarska et al., 1997], которые проводили обследование детей от облученных родиделей в связи с Чернобыльской аварией, показано, что изменения в состоянии их здоровья связано с определенными нейроэндокринными нарушениями на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, которые способствуют развитию метаболических расстройств, в том числе проявляющихся увеличением массы тела и ожирением.

Как уже отмечалось, ключевая роль лептинового механизма в регуляции массы тела продемонстрирована в ряде исследований [K.R. Fontaine et al., 2003; G.A. Bray, 2004], в том числе у детей с врожденной недостаточностью лептина, которая сопровождается выраженным ожирением и гиперфагией в детском возрасте [I.S. Faroqi et al., 2002]. Использование у таких детей рекомбинантного препарата лептина обеспечивало существенное уменьшение гиперфагии и массы жировой ткани. В норме лептин проникает в гипоталамус и избирательно рецептируется его вентромедиальными ядрами, вызывает чувство насыщения и продукцию тормозных сигналов, которые посылаются вентролатеральным центрам голода. Лептин способствует увеличению термогенеза через активацию норадренергического липолиза в жировой ткани. Очевидно, другие трансагипофизарные и парагипофизарные влияния, которые стимулируют липолиз, такие как тиреоидная функция, также не свободны от влияния лептина. Этот гормон не только играет важную роль в энергетическом балансе, но еще является маркером критического количества жировой ткани, которая необходима для инициации пубертата. Изучение лептиновой регуляции выявило, что 80% случаев ожирения сопровождается выраженной гиперлептинемия, таким образом у этих больных допускается наличие первичной лептинорезистентности или относительной недостаточности действия лептина на гипоталамус [I.S. Faroqi et al., 2002].

Учитывая, что открытие лептина – продукта активности гена *ob* [Y. Zhang et al., 1994] и рецептов к нему [L.A. Tartaglia et al., 1995; M.W. Schwartz et al., 1996] произошло в 90-х годах прошлого столетия, исследо-

вания влияния ионизирующей радиации на продукцию и секрецию гормона ограничили последствиями лучевой терапии в детском возрасте в связи с лейкемией.

Ожирение вообще считается распространенным явлением среди перенесших острую лимфоидную лейкемию (ОЛЛ) [P. Zee, C.H. Chen, 1986; D. Hoelzer et al, 2002]. Признанными факторами риска при этом являются облучение головы, женский пол и семейная предрасположенность [C.A. Sklar et al., 2000; M.P. Shaw et al, 2000; J.T. Warner et al., 2002].

Среди патогенетических механизмов, которые предлагаются для объяснения распространенности ожирения после облучения головы, заслуживает внимания феномен нечувствительности к лептину, дефицит гормона роста (ГР), а также сложное поражение участков ЦНС, которые отвечают за регуляцию аппетита и в целом пищевое поведение личности [H.K. Gleeson, S.M. Shalet, 2001, M.W. Schwartz et al, 2000]. Заслуживает также внимания сообщение о радикальном уменьшении степени роста массы тела в отдаленный период после лучевой терапии на фоне применения окреотиды – синтетического аналога соматостатина [R.H. Lusting et al, 1999].

По данным В. Brennan et al. [1999], у молодых взрослых лиц, которые получали лучевую терапию на область головы в комплексе лечения ОЛЛ, абсолютные значения массы нежировых тканей организма были достоверно меньшими в сравнении с подобранными по возрасту и ИМТ контрольными группами. При этом содержание в крови лептина у пациентов было значительно выше. При анализе распределения концентраций лептина в расчете на единицу массы жировой ткани соответствующий коэффициент также был выше, чем в контроле, причем он значительно различался в зависимости от уровня в крови ГР, а именно – наблюдалась обратная зависимость между наибольшими расчетными величинами концентраций лептина и наиболее выразительными случаями недостаточности ГР. По мнению авторов этой работы, гиперлептинемия и ее связь с нарушениями в системе ГР обусловлены лучевым повреждением структур гипоталамуса.

О четкой взаимосвязи синтеза/эффекта лептина и ГР свидетельствует опыт использования препаратов последнего при его недостаточности [W.M. Drake et al, 2001]. Средний уровень ГР в какой-то мере определяет содержание лептина, вероятно за счет модификации массы жировой ткани и ее распределения [H. Matsuoka et al, 1999]. В ходе проведения заместительной терапии ГР у детей с дефицитом роста уровень лептина снижается, причем на протяжении первого года лечения изменения его концентрации коррелируют с динамикой роста пациента [B. Kriston et al, 1998].

В другом исследовании [K.C. Oeffinger et al, 2003] среди 1765 взрослых лиц, которые выжили после ОЛЛ в детстве, и 2565 взрослых сиблингов, одинаковых по возрасту и этнической принадлежности, относительный риск ожирения после облучения головы при радиотерапии в дозах более 20 Гр в сравнении с контролем составил 2,59 для женщин (95% ДИ от 1,88 до 3,55) и 1,86 для мужчин (95% ДИ от 1,33 до 2,57). Относительный риск ожирения был наибольшим у женщин, у которых ОЛЛ была диагностирована в возрасте 0–4 года (3,81; 95% ДИ от 2,34 до 5,99). Риск ожирения не был связан с применением химиотерапии. Такой эффект, по мнению авторов, является, вероятно, следствием зависимого от возраста радиоиндуцированного нарушения в системе гипоталамус-гипофиз. Имеется в виду, что в младшем возрасте ионизирующее излучение искажает чувствительность лептиновых рецепторов в гипоталамусе (вентро-медиальных участках) организма, который растет и развивается.

Обращают внимание результаты исследований F. Craig et al. [1999], согласно которым относительно меньшие дозы лучевой терапии на область головы в детском возрасте у больных лейкемией были связаны, по данным регрессионного анализа, с более высокой частотой случаев ожирения – 155 в сравнении с 7%, соответственно, у лиц после более высоких дозовых нагрузок. Ожирение определяли по баллу стандартного отклонения ИМТ (ИМТ-z-балл), который рассчитывается по формуле T.J. Cole & P.J. Green [1992] с учетом асимметрии распределения ИМТ в зависимости от возраста (ожирению соответствует ИМТ $z > 2$, ожирению тяжелой степени – ИМТ- $z > 3$).

Другой принципиальный патогенетический аспект ожирения при синдроме лептинорезистентности в связи с воздействием ионизирующей радиации состоит в его взаимообусловленности с синдромом инсулинорезистентности. О характере изменений гормональных функций поджелудочной железы под влиянием ионизирующего излучения говорилось выше (главы 10, 11), однако, тем не менее, известно, что при этом нарушается взаимодействие гормонов, продуцируемых разными секреторными органами, действие которых имеет одну и ту же «точку приложения».

Количество депонированных триглицеридов зависит от баланса между липогенезом и липолизом. Свободные жирные кислоты (СЖК), используемые в процессе липогенеза, активируются ключевым ферментом - липопротеиновой липазой (ЛПЛ). В жировой ткани активность ЛПЛ стимулируется инсулином, который также участвует в активации внутриклеточной перээтерификации СЖК. У больных с ожирением активность ЛПЛ жировой ткани в 2–3 раза выше, чем у лиц с более низкой массой тела. В скелет-

ной мускулатуре активность ЛППЛ, наоборот, ингибируется инсулином. Вышерассмотренные особенности регуляции жирового обмена играют определенную патофизиологическую роль в развитии ожирения. Увеличение массы тела в процессе старения обычно происходит за счет активации липогенеза [P.G. Korelman, 2000].

В основе метаболических процессов, которые формируют ожирение и влияют на степень его выраженности лежит конкуренция метаболических субстратов – углеводов и липидов, в частности, окисление и депонирование жира. Важным результатом исследований последних лет стало выяснение взаимосвязи инсулинорезистентности и лептинорезистентности в патогенезе МСХ. Наличие даже избыточных количеств жира в адипоцитах (что происходит под влиянием лептина) само по себе не вызывает неблагоприятного воздействия на состояние функциональных систем организма и на здоровье в целом [Z.T. Bloomgarden, 2002]. Недостаточность же лептина или лептинорезистентность обуславливают распределение жира в других тканях организма. Такое, своего рода, эктопическое распределение жира (триглицеридов), особенно его висцеральный компонент, означает появление и развитие инсулинорезистентности [C.T. Montague, S. O'Rahilly, 2000]. Аналогичные процессы происходят при экзогенном (алиментарном) ожирении [Z.T. Bloomgarden, 2002]. Таким образом, лептин обеспечивает толерантность к жирам, подобно тому, как инсулин – к углеводам. Недостаточность лептина или же лептинорезистентность по всей вероятности являют собою более глубокую и патогенетически значимую причину инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Дело в том, что избыточное количество жировой ткани в сочетании с неоптимальной регуляцией ее функционального состояния обуславливает усиление липолиза и увеличение содержания в сыворотке крови свободных жирных кислот (СЖК). Анатомическая локализация висцеральной адипозной ткани вызывает непосредственное поступление избытка СЖК по портальной системе в печень. Именно этот процесс считается пусковым моментом в развитии инсулинорезистентности [M.T. Sheeham, M.D. Jensen, 2000]. С другой стороны, внутриклеточное накопление триглицеридов и, возможно, что важнее, СЖК и их метаболитов (СЖК-КоА, диацилглицерола и керамидов), в инсулиночувствительных тканях, мешая событиям передачи сигналов от инсулиновых рецепторов, определяет собственно резистентность к инсулину.

Таким образом, развитие синдрома лептинорезистентности протекает в неразрывной связи с формированием резистентности к инсулину, что еще раз подтверждает положение о системном, взаимозависимом характере

жизненноважных процессов, в том числе и лежащих в основе патологических состояний. Если позволить некое сравнение, то в патогенетическом смысле формирующиеся синдромы представляют собой подобие «подводной части айсберга», в то время как «надводную» образует нозологически оформленная частная патология, т.е. конкретные заболевания с патогномичными клиническими проявлениями.
