

**Т.А. Гайдук,
Л.Р. Шостакович-Корецька**

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ІНШІ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ У ДІТЕЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра інфекційних хвороб
(зав. - д. мед. н., проф. Л.Р.Шостакович-Корецька)*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, фактори ризику, діти

Key words: arterial hypertension, insulin resistance, risk factors, children

Резюме. *Обследовано 70 дітей с различными формами артериальной гипертензии (АГ) – стабильной, лабильной формами и прегипертензией в возрасте 12-17 лет, госпитализированных в детское городское кардиопульмонологическое отделение в связи с повышением артериального давления при его разовом измерении на амбулаторном этапе в течение 2007-2008 гг. Установлено, что гиперинсулинемия отмечалась у 27,1% детей с АГ, состояние высокой инсулинорезистентности (ИР) - у 64,3% детей. Выявлено, что в 85,7% случаев АГ сочеталась с различными факторами риска сердечноvascularных заболеваний (гиперинсулинемией и ИР – в 72,9%, избытком массы тела или ожирением – в 64,3%, дислипидемией – 51,4 % случаев). Показано, что артериальная гипертензия у детей наиболее часто ассоциируется с множественными факторами риска (три и более) - 37,1%, что свидетельствует о начале формирования высокого риска сердечноvascularных заболеваний уже в детском возрасте.*

Summary. *70 children aged 12-17 years with stable and labile forms of arterial hypertension and prehypertension hospitalized to children city cardiopulmonary department due to a high blood pressure were observed over the period from 2007 to 2008. Increased level of fasting insulin in blood serum (more than 25 μ IU/ml) was found in 27,1% of children with arterial hypertension, high level of insulin resistance (HOMA-IR more than 3,6) was observed in 64,3% of children. It was established, that in 85,7% of cases arterial hypertension was associated with various cardiovascular risk factors (hyperinsulinemia and insulin resistance was revealed in 72,9% of children with stable and labile forms of arterial hypertension and prehypertension, overweight or obesity was detected in 64,3%, dyslipidemia was registered in 51,4 % of cases). It was shown, that arterial hypertension more frequently was associated with multiple risk factors of cardiovascular diseases (three and more) – 37,1% of children with arterial hypertension; this testifies to the onset of formation of high risk of cardiovascular diseases already in childhood.*

До недавнього часу дітей з артеріальною гіпертензією (АГ) традиційно відносили до групи низького ризику кардіоваскулярних захворювань [3, 8, 9].

Проте, як показано у проспективних дослідженнях, артеріальна гіпертензія та сукупність факторів ризику, пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР), починають формуватися ще у дитячому віці, персистують з дитинства у доросле життя та є прогностично значущими для розвитку кардіоваскулярних захворювань [4, 9, 11, 15].

Інсулінорезистентність та супутня їй компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ) розглядаються як найбільш важливі компоненти атерогенезу, асоціюються з клінічним атеросклерозом в епідеміологічних дослідженнях і виявляються

першими в асоціації з іншими кардіометаболічними факторами ризику [9, 11, 14, 15].

Висока частота асоціації АГ з кардіоваскулярними та метаболічними факторами ризику у дорослих [11] визначає необхідність вивчення можливого існування такої асоціації у дітей.

У зв'язку з цим метою роботи є визначення частоти гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у дітей з АГ і вивчення асоціації АГ з кардіометаболічними факторами ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 70 дітей (з них хлопчиків - 61, дівчаток - 9) з різними формами АГ - стабільною (n=37), лабільною (n=20), передгіпертензією (n=13) у віці 12-17 років, госпіталізованих до дитячого міського кардіопульмонологічного відділення у зв'язку з підвищенням артеріального

тиску (АТ) при його разовому вимірі на амбулаторному етапі протягом 2007-2008 рр.

Усім дітям з метою встановлення діагнозу АГ і визначення її клініко-патогенетичних форм було проведено добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) [2, 5, 6, 7]. Для визначення факторів ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань оцінювалися показники фізичного розвитку дітей, визначався ліпідний профіль крові, проводилася оцінка стану вуглеводного обміну (були визначені рівні глюкози у венозній крові, базального інсуліну в сироватці крові та розрахунок гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності -НОМА-ІR). Для визначення наявності ураження органів-мішеней - гіпертрофії лівого шлуночка – проводилася доплерокардіографія.

ДМАТ проводили за допомогою реєстратора Cardiotens-01 фірми «MEDITECH» (Угорщина) з плечовою манжеткою у відповідності до віку дитини. При аналізі даних ДМАТ оцінювалися наступні кількісні параметри: середньодобові, максимальні та мінімальні значення систолічного АТ, діастолічного АТ, середнього АТ, пульсового АТ, ЧСС, індекси навантаження підвищеним систолічним і діастолічним АТ у денний та нічний час [1, 2, 5, 6].

Стабільну АГ (САГ) було діагностовано при рівні середньодобового АТ вище 95 перцентиля, індексі часу гіпертензії більше 50%, лабільна АГ (ЛАГ) визначалася при індексі часу гіпертензії від 25% до 50%, однак середньодобовий АТ був нижчим за 95 перцентилів [2, 5, 6]. Передгіпертензія була визначена при рівні середньодобового АТ від 90 до 95 перцентилів [6, 7].

Фізичний розвиток дітей оцінювався з використанням антропометричних показників: маси тіла та зросту, об'єму талії (ОТ), а також індексу маси тіла (ІМТ). Індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) в обстежених дітей оцінювали за номограмами з урахуванням віку та статі дитини. Нормальним вважався ІМТ, що знаходився в межах 15 і 85 перцентилів. Показники ІМТ між 85 і 95 перцентиліями розцінювалися як надлишок маси тіла, ІМТ вище 95 перцентилів - як ожиріння. Критерієм абдомінального ожиріння вважався ОТ рівний або більший за 94 см для хлопчиків і 80 см для дівчаток 16-18 років і більше 90 перцентилів для дітей до 15 років (IDF, 2005) [6, 9].

Рівень глікемії у венозній крові визначали методом GOD-PAP за допомогою набору Glucose liqicolor (виробництва Human, Німеччина) на фотометрі Мікролаб-200.

Для кількісного визначення рівня базального

імунореактивного інсуліну в сироватці крові застосовувався метод твердофазового ензимноз'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) з використанням набору DRG інсулін ELISA (виробництва Німеччини). Гіперінсулінемія діагностувалася при підвищенні рівня інсуліну вище за референтне значення 25 мкОД/мл. Граничним вважався рівень інсуліну 20-24,9 мкОД/мл.

Інсулінорезистентність оцінювалася за непрямыми показниками: рівнем базальної інсулінемії та гомеостатичною моделлю інсулінорезистентності з розрахунком параметрів НОМА-ІR, що обчислювалася за формулою: (рівень глікемії натщесерце, ммоль/л) x (рівень інсуліну натщесерце, мкОд/мл) : 22,5 [10, 11, 13].

Критерієм високої інсулінорезистентності був рівень НОМА-ІR більше 3,6. Граничним рівнем інсулінорезистентності вважався рівень НОМА-ІR від 2,77 до 3,59. Збережена чутливість до інсуліну (відсутність інсулінорезистентності) діагностувалася при рівні НОМА-ІR менше 2,77 [9].

Метаболічний синдром (МС) визначався на підставі критеріїв АТР ІІІ (2001), IDF (2005) і педіатричних критеріїв [3, 4, 9, 11].

З метою вивчення структурно-функціонального стану серця у дітей з АГ проводили доплерокардіографію за допомогою апарату "Megast" (Італія) за загальноприйнятою методикою [6].

Масу міокарда лівого шлуночка в грамах (ММЛШ) визначали за формулою:

$$0.80 \times [1.04 (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДРЛШ})^3 - \{\text{КДРЛШ}\}^3] - 0.6,$$

де 1.04 - коефіцієнт щільності серцевого м'яза, ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки, ТЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка, КДРЛШ - кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) розраховували як відношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в ступені 2,7.

У педіатричній практиці критерієм гіпертрофії лівого шлуночка є ІММЛШ ($\text{г}/\text{м}^2$) більше 95 перцентилів відповідно до статі [6, 13].

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм EXCEL-2003, STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США) [1, 12]. Для оцінки достовірності відмінностей за кількісною ознакою застосовували критерії Стьюдента та Манна-Уїтні, за якісною ознакою - критерій згоди хі-квадрат (χ^2) і точний критерій Фішера. Для оцінки сполученості розраховували коефі-

цієнт рангової кореляції Спірмена (r) і показник відношення шансів (ВШ) [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що гіперінсулінемія (більше 25 мкОД/мл) відмічалася у 27,1% ($n=19$) дітей зі стабільною, лабільною формами АГ та передгіпертензією, граничний рівень інсуліну (20-24,9 мкОД/мл) у сироватці крові реєструвався у 22,9% ($n=16$) випадків, нормальний рівень інсуліну було відмічено у 50,0% ($n=35$) дітей (рис. 1.)



Рис. 1. Частота гіперінсулінемії у дітей з АГ

Стан безумовної інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR більше 3,6) спостерігався у 45 (64,3%) дітей, нормальна чутливість до інсуліну (індекс НОМА-IR менше 2,77) визначалася у 16 (22,9%; $p<0,001$) дітей (рис. 2.).

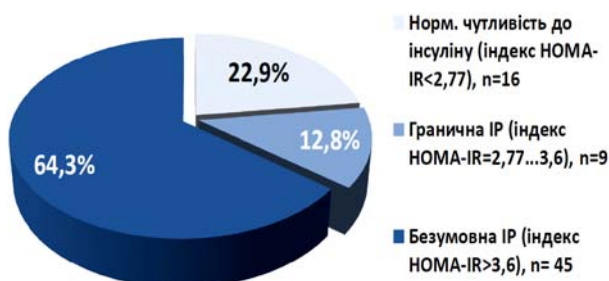


Рис. 2. Частота інсулінорезистентності у дітей з АГ

Середній рівень базального інсуліну в сироватці крові у дітей з різними формами АГ знаходився в межах нормальних значень і склав $23,34 \pm 1,77$ мкОД/мл у дітей із стабільною АГ, $20,00 \pm 2,62$ мкОД/мл з лабільною АГ і $21,27 \pm 2,41$ мкОД/мл – з передгіпертензією. Середній рівень індексу інсулінорезистентності НОМА-IR був підвищеним і склав $5,21 \pm 0,41$, $4,26 \pm 0,63$ і $4,64 \pm 0,53$ у дітей зі стабільною, лабільною АГ і передгіпертензією відповідно ($p>0,05$).

Виявлена пряма залежність рівня базальної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності від індексу маси тіла - коефіцієнти кореляції Спірмена (r) складають 0,36 і 0,35 відповідно ($p<0,003$). При цьому максимальні значення показників спостерігаються при ожирінні - 42,9% і 76,2% відповідно (табл. 1).

Встановлено, що на розвиток ІР у дітей з АГ мають вплив як наявність надлишку маси тіла (ВШ = 5,91; 95% ДІ 1,7-20,0; $\chi^2 = 9,3$, $p=0,002$), так і ожиріння (ВШ = 4,42; 95% ДІ 1,2-16,5; $\chi^2 = 5,7$, $p=0,017$).

Таким чином, наявність надлишку маси тіла у дітей з АГ підвищувала відносний ризик розвитку ІР в середньому у 5,9, а наявність ожиріння - у 4,4 разу. Тому діти з надмірною масою тіла потребують особливої уваги та застосування профілактичних підходів для зниження ІМТ і запобігання розвитку ІР [6, 14].

У зв'язку з тим, що ІР залежить від наявності надлишку маси тіла та ожиріння, вплив ІР і ожиріння на кардіоваскулярні фактори ризику важко розділити. Всупереч асоціації ІР і ожиріння, лише одне ожиріння не може у повній мірі пояснити розвиток ІР, оскільки ІР спостерігається і в осіб з нормальною масою тіла [15].

Таблиця 1

Залежність рівня базальної гіперінсулінемії і інсулінорезистентності від індексу маси тіла

Показник	Нормальний ІМТ (n=26)	Надлишок маси тіла (n=23)	Ожиріння (n=21)	Достовірність відмінностей між групами
Середній рівень інсуліну, мкОД/мл (M±m)	18,29±1,88*	22,62±2,18	26,50±2,29*	* - p = 0,008
Середній індекс НОМА-IR (M±m)	4,01±0,46*	5,00±0,51	5,81±0,53*	* - p = 0,014
Частота гіперінсулінемії (абс., %)	4 (15,4%)*	6 (26,1%)	9 (42,9%)*	* - p = 0,036
Частота ІР (абс., %)	12 (46,2%)* **	17 (73,9%)*	16 (76,2%)**	* - p = 0,048 ** - p = 0,037

Виявлено, що у 85,7% (n=60) випадків АГ поєднувалася з різними факторами ризику кардіоваскулярних захворювань, у тому числі з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю - у 72,9%, надлишком маси тіла або ожирінням - у

64,3 %, дисліпідемією - у 51,4 % випадків.

Виділено 8 комбінацій поєднання АГ з різними кардіометаболічними факторами ризику у дітей (табл. 2).

Таблиця 2

Поєднання АГ з різними кардіометаболічними факторами ризику у дітей

№ варіанту	Фактори ризику				Кількість дітей	
	АГ	дисліпідемія	надлишок маси тіла/ ожиріння	гіперінсулінемія / інсуліно- резистентність	абс.	%
1	+	-	-	-	10	14,3
2	+	+	-	-	2	2,9
3	+	-	+	-	3	4,3
4	+	-	-	+	9	12,9
5	+	+	+	-	4	5,7
6	+	+	-	+	4	5,7
7	+	-	+	+	12	17,1
8	+	+	+	+	26	37,1
Усього	Абс.	70	36	45	51	70
	%	100	51,4	64,3	72,9	100

Було встановлено, що ізольована АГ без метаболічних факторів ризику спостерігалася лише у 14,3% дітей (n=10).

Гіперінсулінемія та ІР були найбільш частими компонентами комбінацій кардіометаболічних факторів ризику (72,9%).

Переважаючою комбінацією (37,1%) була асоціація АГ з множинними факторами ризику, що включають надлишок маси тіла або ожиріння, дисліпідемію та ГІ та/або ІР, причому частота гіперінсулінемії у цій комбінації склала 92,3%.

Друге місце (17,1%) займало поєднання АГ з надлишком маси тіла або ожирінням і ГІ та/або ІР, частота гіперінсулінемії склала 50,0%.

На третьому місці (12,9%) знаходилася асоціація АГ з ГІ та/або ІР з частотою гіперінсулінемії в ній 55,6%.

Частота метаболічного синдрому у дітей з АГ в цілому по групі склала від 10 до 15% залежно від використовуваних критеріїв. Причому в групі дітей без ІР частота МС за всіма критеріями (АТР ІІІ (2001), IDF (2005) і педіатричними критеріями) склала 6,3%, а в групі дітей з ІР МС спостерігався у 13,3%, 15,6%, 17,8% випадків відповідно.

Було встановлено, що ГІ та ІР у дітей з АГ позитивно корелювали (p<0,05-0,001) з наступними показниками: спадковою обтяженістю по цукровому діабету та ожирінню у матері (r = 0,31

та r = 0,28), рівнем глікемії (r = 0,47), ступенем систолічної АГ (r = 0,25), індексом часу нічної систолічної АГ (r = 0,26), вранішньою систолічною АГ (r = 0,34), швидкістю клубочкової фільтрації (r = 0,31), товщиною міжшлуночкової перегородки (r = 0,30), масою міокарда (r = 0,25) і індексом маси міокарда лівого шлуночка (г/м^{2,7}) (r = 0,28).

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка є самостійним чинником ризику, що асоціюється з підвищеною кардіоваскулярною смертністю, як показано в ряді епідеміологічних і клінічних досліджень [6, 9, 10]. У зв'язку з цим раннє виявлення ГЛШ у дітей і визначення чинників, що впливають на її розвиток, є дуже важливим для профілактики кардіоваскулярних захворювань у дорослому віці.

Нами встановлено залежність частоти ГЛШ від наявності ІР. Так, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (значення індексу ММЛШ / зріст^{2,7}) більше 99 перцентилів - вище 47,58 г/м^{2,7} для хлопчиків і 44,38 г/м^{2,7} для дівчаток) визначалася в 37,8% випадків в групі дітей з ІР (n=17) і у 6,3% (n=1) дітей без ІР. Модифікований показник відношення шансів складає 6,35; відповідно до точного критерію Фішера p=0,014.

Відмічалася негативна кореляція ІР (p<0,05-0,01) з рівнем холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (r = -0,34), індексом часу денної діа-

столічної АГ ($r = -0,24$), добовим індексом діастолічного артеріального тиску ($r = -0,30$).

ВИСНОВКИ

1. Артеріальну гіпертензію у дитячому віці слід розглядати не як ізольований стан, а як компонент кластера метаболічних і гемодинамічних факторів ризику кардіоваскулярних захворювань, які спостерігаються у 85,7% дітей з АГ.

2. Виявлено високу частоту поєднання артеріальної гіпертензії у дітей з гіперінсулінемією (27,1%) та інсулінорезистентністю (64,3%).

3. Артеріальна гіпертензія у дітей найбільш часто асоціюється з множинними факторами ризику (три і більше) - 37,1%, що свідчить про початок формування високого ризику кардіоваскулярних захворювань вже в дитячому віці.

4. Встановлено високу частоту гіпертрофії лівого шлуночка в гіпертензивних дітей з високою інсулінорезистентністю - у проведених дослідженнях ГЛШ розвинулася у 37,8% дітей з інсулінорезистентністю, порівняно з 6,3% дітей з нормальною чутливістю до інсуліну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Український медичний часопис. – 2005. - №2 (46). – С. 113-119.

2. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / Майданник В.Г., Коренів М.М., Хайтович Н.В. та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №6. – С. 5-10.

3. Клинико-метаболические параллели у детей и подростков с артериальной гипертензией / Долгих В.В., Погодина А.В., Долгих Л.Г. и др. // Педиатрия. – 2007.- №2. – С.21-25.

4. Кожухар О.В., Хайтович Н.В., Терлецький Р.В. Маркери метаболічного синдрому у дітей та підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №2. – С. 37-41.

5. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Метод точного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С.32-38.

6. Майданник В.Г., Москаленко В.Ф. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків.- К.: 2007.- 389с.

7. Майданник В.Г., Хайтович Н.В. Артеріальна гіпертензія у дітей: діагностика та лікування // Внутрішня медицина. – 2008. - №3(9). – С. 13-20.

8. Маркеры метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией различного

генеза / Соболева М.К., Чупрова А.В., Нефедова Ж.В. и др. // Педиатрия. – 2004.- №3. – С.23-28.

9. Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / В.В. Бекезин, Л.В. Козлова, И.С. Козлова и др. // Педиатрия. – 2007.- №2. – С.32-36.

10. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80с.

11. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией / Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. // Педиатрия. – 2003.- №2. – С.16-20.

12. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.- СПб.: ВМедА, 2002.- 266с.

13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, N2, Suppl, 4th Report. - P. 555-576.

14. Sorof J.M., Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions // Hypertension. – 2002. - Vol. 40, N4. – P. 441-447.

15. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents / Freedman D.S., Dietz W.H., Srinivasan S.R. et al. // Am. J. Epidemiol. – 2000. - Vol. 151, N10. – P. 1007-1019.

