



УДК 616.12-08.331.1-053.6:611.018.74

КОРЕНЕВ Н.М., БЕССОНОВА И.Н., ВВЕДЕНСКАЯ Т.С.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

ГИПЕРУРИКЕМИЯ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. Целью работы было изучение взаимоотношения уровня мочевой кислоты сыворотки крови с показателями функции эндотелия и неспецифического воспаления у подростков с артериальной гипертензией с учетом массы тела. У большинства пациентов с артериальной гипертензией были выявлены нарушения функции эндотелия, с более частым ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации у подростков с ожирением и особенно с гиперурикемией. Увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка ассоциировалось прежде всего с ожирением, а снижение систолического соотношения — с гиперурикемией.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время остается одним из самых распространенных заболеваний и является важной социально-экономической и медицинской проблемой. Представляя собой многофакторное заболевание, АГ развивается вследствие взаимодействия комплекса нейрогуморальных, гемодинамических, метаболических факторов (дислипидемия, избыточный вес и ожирение, инсулинорезистентность, гиперурикемия и др.). В последние годы большое внимание уделяется проблеме нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия в прогрессировании артериальной гипертензии [4, 9, 10]. На сегодняшний день у пациентов с АГ доказано наличие дисфункции эндотелия с нарушением его вазорегулирующей функции в связи со снижением способности эндотелиальных клеток к продукции вазодилатирующих факторов (оксид азота, простациклин) и увеличением образования вазоконстрикторных веществ, прежде всего эндотелина-1.

Одним из факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, является повышенная концентрация мочевой кислоты (МК) сыворотки крови — гиперурикемия (ГУ) [1, 3, 6]. Экспериментальные исследования показали, что последняя приводит к развитию артериальной гипертензии как за счет своего прямого влияния на гладкие мышцы сосудов, так и вследствие блокирования выделения эндотелиальными клетками оксида азота. Одним из ранних проявлений поражения

эндотелия является микроальбуминурия (МАУ), которая отражает генерализованное поражение эндотелия сосудов с нарушением его проницаемости [2, 10]. В последние годы особое внимание во взглядах на АГ стало уделяться процессам неспецифического системного воспаления и его основному маркеру — С-реактивному белку (СРБ), а также роли МК в процессах неспецифического воспаления у больных с АГ [5, 12].

В связи с вышеперечисленным целью настоящего исследования было изучение взаимоотношения уровня МК сыворотки крови с показателями функции эндотелия и неспецифического воспаления у подростков с различными формами артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Обследовано 56 юношей в возрасте 14–18 лет с артериальной гипертензией, которые в зависимости от значений индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) были распределены на три подгруппы. Первую составили 12 (21,4 %) юношей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) и нормальной массой тела (ИМТ не превышал 85-го перцентиля), вторую — 12 (21,4 %) больных с АГ и избыточной массой тела (ИМТ находился в пределах от 85-го до 95-го перцентиля), третью — 32 (57,1 %) пациента, у которых

© Корнев Н.М., Бессонова И.Н., Введенская Т.С., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

АГ сопровождалась ожирением (ИМТ был выше 95-го перцентиля). Уровень мочевой кислоты сыворотки крови был исследован энзиматическим колориметрическим методом с уриказой и пероксидазой с использованием диагностических наборов Liquick Cor-UA (Польша), содержание СРБ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)», эндотелина-1 — с помощью набора реагентов № 114-ВІ-20052, Endothelin (1-21), а МАУ суточных образцов мочи — с использованием наборов «Альбумин» ИФА НПП «Гранум» (г. Харьков).

Функция эндотелия оценивалась в тестах с эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой (стимулированной) вазодилатацией с помощью цифровой системы ультразвуковой диагностики SA 8000 Live, линейным датчиком 5 МГц по методике Celermajer и соавт. В состоянии покоя визуализировали плечевую артерию на 2–5 см выше локтевого сгиба и измеряли ее диаметр, после чего проводилась окклюзия плечевой артерии манжетой тонометра в течение двух минут при ее сдавлении на 40–50 мм рт.ст. выше систолического артериального давления пациента. Через 1 минуту после снятия манжеты повторно оценивали диаметр плечевой артерии, определяя таким образом эндотелийзависимую вазодилатацию, которую считали нормальной при расширении диаметра плечевой артерии на 10 % от исходного. Эндотелийнезависимая вазодилатация определялась при проведении пробы с нитроглицерином. Пациент принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально, и через 5 минут измеряли диаметр плечевой артерии. При увеличении диаметра на 20 % от исходного эндотелийнезависимую вазодилатацию считали нормальной.

У всех пациентов в спектральном доплеровском режиме определяли линейные скорости кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_s , м/с), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_d , м/с), а также индекс периферического сопротивления (R_i), отображающий сопротивление кровотоку, и систолодиастолическое соотношение ($Ratio$), являющееся показателем эластичности сосудов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statgraphics Plus for Windows Version 2.1. Рассчитывалась средняя арифметическая величина и стандартная ошибка средней всех показателей, досто-

верность различий определялась по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения показателей) и методу Вилкоксона — Манна — Уитни (при отсутствии нормального распределения данных).

Результаты и их обсуждение

Бессимптомная гиперурикемия была выявлена у 13 (23,2 %) подростков с АГ и у 28,1 % лиц с АГ и ожирением, у 25,0 % пациентов с первичной артериальной гипертензией и 8,3 % больных АГ с избыточной массой тела.

Средние значения уровня мочевой кислоты крови в группе юношей с ПАГ были достоверно выше аналогичных показателей подростков с АГ и избыточной массой тела (соответственно $0,408 \pm 0,018$ и $0,357 \pm 0,022$ ммоль/л, $p < 0,05$) и не имели статистически значимых отличий в сравнении с подростками с АГ и ожирением ($0,408 \pm 0,018$ и $0,411 \pm 0,019$ ммоль/л соответственно).

В исследуемых группах подростков средний диаметр плечевой артерии до проведения проб достоверно не отличался и составил $0,411 \pm 0,019$ см у подростков с ПАГ, $0,427 \pm 0,008$ см у лиц с АГ и избыточной массой тела, $0,421 \pm 0,009$ см у юношей с АГ и ожирением (табл. 1).

После пробы с реактивной гиперемией среднее увеличение диаметра плечевой артерии соответствовало норме у подростков с ПАГ и юношей с АГ и избыточной массой тела и составило 16,7 % (0,07 см) и 11,9 % (0,05 см) соответственно, а у лиц с АГ и ожирением было недостаточным — 4,8 % (0,02 см).

Увеличение диаметра плечевой артерии при эндотелийнезависимом стимулировании (проба с нитроглицерином) было адекватным только в группе подростков с ПАГ и составило 26,5 % (0,11 см) от исходных значений, а у лиц с АГ и избыточной массой тела и ожирением было снижено — 16,7 % (0,07 см).

При сопутствующей гиперурикемии диаметр плечевой артерии в состоянии покоя также достоверно не отличался от аналогичного показателя подростков с нормальным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и составил $0,406 \pm 0,013$ и $0,425 \pm 0,009$ см соответственно (табл. 2).

При анализе результатов пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией установлено, что диаметр плечевой артерии у подростков с АГ и ГУ увеличил-

Таблица 1. Показатели диаметра плечевой артерии в исследуемых группах в покое и после нагрузочных проб, см ($M \pm m$)

| Показатель | ПАГ (n = 12) | АГ с избыточной массой тела (n = 12) | АГ с ожирением (n = 32) |
|--|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Диаметр плечевой артерии в покое | $0,411 \pm 0,019$ | $0,427 \pm 0,008$ | $0,421 \pm 0,009$ |
| Диаметр плечевой артерии после окклюзии | $0,480 \pm 0,032$ | $0,473 \pm 0,011$ | $0,442 \pm 0,012$ |
| Диаметр плечевой артерии после пробы с нитроглицерином | $0,522 \pm 0,025$ | $0,496 \pm 0,018$ | $0,491 \pm 0,010$ |

ся всего на 1,2 % (0,005 см), что значительно ниже нормы и аналогичных показателей у больных с АГ и нормоурикемией (12,7 % (0,05 см)), при этом средние значения диаметра плечевой артерии в данных группах имели достоверные отличия — $0,411 \pm 0,017$ и $0,479 \pm 0,013$ см соответственно ($p < 0,01$).

Среднее увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на эндотелийнезависимый стимул (прием нитроглицерина) у подростков с АГ и ГУ и у юношей с АГ и нормоурикемией от должных значений существенно не отличалось и составило 20,9 % (0,09 см) и 18,6 % (0,08 см) соответственно.

Анализ полученных результатов позволил установить, что нарушение вазодилатации в виде неадекватного увеличения диаметра плечевой артерии при проведении проб с реактивной гиперемией и стимулировании нитроглицерином выявлено у 70,6 % пациентов с АГ. При этом недостаточная вазодилатация плечевой артерии в ответ на эндотелийзависимый стимул регистрировалась чаще среди подростков с АГ и ожирением, чем у юношей с ПАГ (76,5 и 40,0 % соответственно, $p < 0,05$). Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации было выявлено у 28,6 % больных с АГ и избыточной массой тела. Среди подростков с АГ и ГУ данные нарушения отмечались в два раза чаще, чем у юношей с АГ и нормоурикемией (у 81,8 и 43,4 % соответственно, $p < 0,05$).

При проведении пробы с нитроглицерином недостаточное увеличение диаметра плечевой артерии было выявлено у 50,0 % больных ПАГ, у 42,9 % лиц с АГ и избыточной массой тела и у 70,6 % с АГ и ожирением. Наличие ГУ существенно не влияло на частоту нарушения стимулированной вазодилатации. В группах подростков с АГ и ГУ или без таковой частота данных нарушений существенно не отличалась (у 60,0 % с ГУ и 54,2 % без ГУ).

Таблица 2. Показатели диаметра плечевой артерии в зависимости от наличия гиперурикемии в покое и после нагрузочных проб, см ($M \pm m$)

| Показатель | Нормоурикемия (n = 43) | Гиперурикемия (n = 13) |
|--|------------------------|------------------------|
| Диаметр плечевой артерии в покое | $0,425 \pm 0,009$ | $0,406 \pm 0,013$ |
| Диаметр плечевой артерии после окклюзии | $0,479 \pm 0,013$ | $0,411 \pm 0,017^*$ |
| Диаметр плечевой артерии после пробы с нитроглицерином | $0,504 \pm 0,013$ | $0,491 \pm 0,013$ |

Примечание: * — $p < 0,01$ в сравнении с аналогичными показателями в группе с нормоурикемией.

Таблица 3. Показатели скорости кровотока плечевой артерии у подростков с АГ в покое и после проведения проб ($M \pm m$)

| Показатель | | ПАГ (n = 12) | АГ с избыточной массой тела (n = 12) | АГ с ожирением (n = 32) | Нормоурикемия (n = 43) | Гиперурикемия (n = 13) |
|------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Vs, м/с | в покое | $24,05 \pm 2,20$ | $27,92 \pm 4,08$ | $27,85 \pm 2,40$ | $26,99 \pm 2,03$ | $26,18 \pm 2,44$ |
| | после окклюзии | $27,18 \pm 5,00$ | $32,60 \pm 6,29$ | $26,06 \pm 2,76$ | $29,08 \pm 3,03$ | $24,52 \pm 3,32$ |
| | после пробы с нитроглицерином | $22,65 \pm 2,39$ | $26,43 \pm 3,64$ | $23,35 \pm 2,97$ | $25,09 \pm 2,46$ | $21,04 \pm 1,77$ |
| Vd, м/с | в покое | $8,78 \pm 0,95$ | $11,01 \pm 1,48$ | $10,67 \pm 0,81$ | $9,87 \pm 0,71$ | $11,14 \pm 0,98$ |
| | после окклюзии | $9,93 \pm 2,57$ | $9,44 \pm 0,95$ | $8,01 \pm 0,81$ | $9,31 \pm 1,18$ | $7,82 \pm 0,77$ |
| | после пробы с нитроглицерином | $9,14 \pm 1,21$ | $11,29 \pm 1,68$ | $10,29 \pm 1,29$ | $10,66 \pm 1,05$ | $9,12 \pm 1,13$ |

У всех пациентов исследуемых групп были определены линейные показатели кровотока, которые представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, показатели максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока плечевой артерии среди подростков исследуемых групп, а также в зависимости от наличия ГУ достоверно не отличались, однако в группе лиц с АГ и ожирением имелась тенденция к увеличению Vd в покое в сравнении с юношами с ПАГ ($10,67 \pm 0,81$ м/с против $8,78 \pm 0,95$ м/с, $p = 0,095$).

Средние значения индекса периферического сопротивления (R_i) у подростков с АГ в зависимости от массы тела статистически значимых отличий не имели, однако наблюдалась тенденция к снижению данного показателя в группе пациентов с АГ и гиперурикемией по сравнению с юношами с АГ и нормоурикемией ($0,565 \pm 0,320$ и $0,626 \pm 0,020$ м/с соответственно, $p = 0,05$) (табл. 4).

Систолидиастолическое соотношение (Ratio) не имело существенных различий среди групп юношей с АГ в зависимости от их массы тела, но сопутствующая гиперурикемия отчетливо влияла на достоверное снижение данного показателя в сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень сывороточной концентрации мочевой кислоты ($2,43 \pm 0,22$ и $2,81 \pm 0,11$ соответственно, $p < 0,05$).

Средние показатели С-реактивного белка оказались достоверно выше в группе подростков с АГ и ожирением, чем у юношей с ПАГ ($3,15 \pm 1,08$ мг/л против $0,93 \pm 0,17$ мг/л соответственно, $p < 0,05$), и имели тенденцию к повышению в группе подростков с АГ и избыточной массой тела ($3,77 \pm 1,93$ мг/л против $0,93 \pm 0,17$ мг/л у подростков с ПАГ, $p = 0,06$) (табл. 5).

Таблица 4. Показатели периферического сопротивления и эластичности сосудов у подростков с АГ в покое и после проведения проб ($M \pm m$)

| Показатель | | ПАГ (n = 12) | АГ с избыточной массой тела (n = 12) | АГ с ожирением (n = 32) | Нормоурикемия (n = 43) | Гиперурикемия (n = 13) |
|------------|-------------------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Ri | в покое | 0,62 ± 0,03 | 0,60 ± 0,03 | 0,59 ± 0,02 | 0,62 ± 0,02 | 0,56 ± 0,32 |
| | после окклюзии | 0,61 ± 0,05 | 0,65 ± 0,06 | 0,66 ± 0,03 | 0,65 ± 0,03 | 0,64 ± 0,03 |
| | после пробы с нитроглицерином | 0,60 ± 0,03 | 0,56 ± 0,03 | 0,58 ± 0,02 | 0,59 ± 0,02 | 0,56 ± 0,03 |
| Ratio | в покое | 2,78 ± 0,23 | 2,63 ± 0,17 | 2,68 ± 0,16 | 2,81 ± 0,11 | 2,43 ± 0,22* |
| | после окклюзии | 3,04 ± 0,40 | 3,40 ± 0,59 | 3,57 ± 0,32 | 3,33 ± 0,27 | 3,12 ± 0,32 |
| | после пробы с нитроглицерином | 2,62 ± 0,19 | 2,37 ± 0,12 | 2,48 ± 0,16 | 2,50 ± 0,12 | 2,48 ± 0,19 |

Примечание: * — $p < 0,05$ разница достоверна в сравнении с подростками с АГ и нормоурикемией.

Таблица 5. Показатели С-реактивного белка, эндотелина-1 у подростков с разными формами артериальной гипертензии и в зависимости от наличия гиперурикемии ($M \pm m$)

| Показатель | ПАГ (n = 12) | АГ с избыточной массой тела (n = 12) | АГ с ожирением (n = 32) | Нормоурикемия (n = 43) | Гиперурикемия (n = 13) |
|--------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| С-реактивный белок, мг/л | 0,93 ± 0,17 | 3,77 ± 1,93 | 3,15 ± 1,08* | 2,16 ± 0,82 | 2,76 ± 0,95 |
| Эндотелин-1, пмоль/л | 0,72 ± 0,06 | 0,85 ± 0,15 | 0,86 ± 0,11 | 0,86 ± 0,09 | 0,73 ± 0,04 |
| Микроальбуминурия, мг/л | 41,25 ± 14,79 | 27,70 ± 7,99 | 31,04 ± 6,78 | 36,74 ± 6,77 | 21,45 ± 5,92 |

Примечание: * — $p < 0,05$ разница достоверна в сравнении с подростками с ПАГ.

У лиц с АГ и гиперурикемией также имела место тенденция к увеличению значений СРБ в сравнении с больными АГ и нормоурикемией ($2,76 \pm 0,95$ и $2,16 \pm 0,82$ мг/л, $p = 0,08$).

Средние значения МАУ среди подростков всех исследуемых групп превышали нормальные значения, однако статистически значимых отличий не имели.

Оценивая средние показатели уровня эндотелина-1, статистически значимых отличий мы также не выявили.

Таким образом, у подростков с АГ выявленные нарушения в обмене пуринов в виде гиперурикемии, преобладавшие у лиц с ожирением, оказывали существенное влияние на показатели функции эндотелия, что проявилось неадекватной реакцией плечевой артерии в ответ на эндотелийзависимый стимул, а также характерным повышением значений С-реактивного белка среди пациентов исследуемых групп.

Выводы

1. Нарушение пуринового обмена в виде бессимптомной гиперурикемии выявлено у 23,2 % исследуемых подростков и преобладало у лиц с АГ и ожирением (28,1 %).

2. У большинства пациентов с АГ (70,6 %) при проведении проб выявлены нарушения функции эндотелия, с более частым нарушением эндотелийзависимой вазодилатации у подростков с ожирением и особенно с гиперурикемией.

3. Увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка ассоциировалось прежде всего с ожирением и в меньшей степени с ГУ.

4. Снижение систолиадиастолического соотношения (Ratio) в группе подростков с АГ и ГУ свидетельствует о снижении эластичности сосудов у данной категории лиц.

Список литературы

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А.В. Бильченко // Здоров'я України. — 2009. — № 10 (1). — С. 46-48.
2. Бильченко А.В. Микроальбуминурия: эволюция понимания клинической роли / А.В. Бильченко // Здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 65-67.
3. Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки / С.Ж. Уразалина [и др.] // Кардиологический вестник. — 2011. — № 2. — С. 31-36.
4. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 4-16.
5. Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 1 (87). — С. 71-73.
6. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертензии / И.В. Атюнина [и др.] // Системные гипертензии. — 2012. — № 2. — С. 29-33.
7. Рудіченко В.М. Гіперурікемія, подагра та метаболічний синдром — значимі фактори в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В.М. Рудіченко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2009. — № 2. — С. 180-187.

8. Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни / Е.В. Ощепкова [и др.] // Системные гипертензии. — 2009. — № 2. — С. 51-54.

9. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. — 2008. — № 4. — С. 315-319.

10. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. — 2009. — № 3. — С. 24-32.

11. Яременко О.Б. Подагра и гиперурикемия: что нового? / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Therapia. — 2013. — № 2. — С. 11-18.

12. Valsartan, blood pressure reduction and C-reactive protein / P.M. Ridker [et al.] // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 1-7.

Получено 25.04.13 □

Коренев М.М., Бессонова І.М., Введенська Т.С.
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
Національної академії медичних наук України», м. Харків

ГІПЕРУРИКЕМІЯ В ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ В ПІДЛІТКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Резюме. Метою роботи було вивчення взаємовідношення рівня сечової кислоти сироватки крові з показниками функції ендотелію та неспецифічного запалення в підлітків з артеріальною гіпертензією з урахуванням маси тіла. У більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією були виявлені порушення функції ендотелію, із більш частим погіршенням ендотеліозалежної вазодилатації в підлітків з ожирінням і особливо з гіперурикемією. Збільшення сироваткової концентрації С-реактивного білка асоціювалося насамперед з ожирінням, а зниження систолодіастолічного співвідношення — із гіперурикемією.

Ключові слова: підлітки, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція.

Korenev N.M., Bessonova I.N., Vvedenskaya T.S.
State Institution «Institute of Children and Adolescents Health
Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine

HYPERURICEMIA IN DESTABILIZATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. The objective of this work was to study the correlation of uric acid level in blood serum and parameters of endothelial function and non-specific inflammation in adolescents with arterial hypertension considering their body weight. In the most of patients with arterial hypertension endothelial dysfunction was detected; endothelium-dependent vasodilation was more altered in the patients with obesity and especially in those with hyperuricemia. An increase in C-reactive protein serum level was mainly associated with obesity; a decrease in systolic-diastolic ratio — with hyperuricemia.

Key words: adolescents, arterial hypertension, hyperuricemia, endothelial dysfunction.