

©Т. В. Гищак

**ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ І КОРТИЗОЛУ У ФОРМУВАННІ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ І КОРТИЗОЛУ У ФОРМУВАННІ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ. В статті обговорюються питання патогенезу первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) у дітей, зокрема роль мелатоніну і кортизолу. Обстежено 64 дитини 11–16 років з різними формами ПАГ за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) і 30 дітей контрольної групи з нормальним артеріальним тиском (АТ). Всім дітям визначалася концентрація 6-сульфатоксимелатоніну (6-SOMT) і «вільного» кортизолу в денній і нічній сечі. Виявлено, що ПАГ у дітей 11–16 років супроводжується розладами мелатонінпродукуючої функції епіфізу, що проявляються збільшенням денної екскреції 6-SOMT із сечею, зменшенням нічної екскреції до  $30,68 \pm 4,76$  ng/ml у дітей із лабільною ПАГ і збільшенням нічної екскреції до  $52,02 \pm 2,70$  ng/ml у дітей із стабільною ПАГ. Підвищення мелатонінпродукуючої функції епіфізу відбувається як компенсаторна реакція на підвищення рівня кортизолу, екскреція якого із сечею у дітей збільшувалась в міру прогресування ПАГ і у дітей із стабільною ПАГ була в межах  $157,59 \pm 12,0$  ng/ml вдень і  $110,37 \pm 7,93$  ng/ml вночі. При відносно низькій порівняно з денною продукцією мелатоніну вночі формується кризовий перебіг ПАГ, а при відносно високій нічній продукції – стабілізація гіпертензії. Зменшення співвідношення нічної екскреції мелатоніну до денної і денної екскреції кортизолу до нічної є факторами формування недостатнього нічного зниження АТ у дітей з ПАГ.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА И КОРТИЗОЛА В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОЮ АРТЕРИАЛЬНОЮ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. В статье обсуждаются вопросы патогенеза первичной артериальной гипертензии (ПАГ) у детей, в частности роль мелатонина и кортизола. Обследовано 64 ребенка 11–16 лет с разными формами ПАГ по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и 30 детей контрольной группы с нормальным артериальным давлением (АД). Всем детям определялась концентрация 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT) и «свободного» кортизола в дневной и ночной моче. Выявлено, что ПАГ у детей 11–16 лет сопровождается нарушением мелатонинпродуцирующей функции эпифиза, что проявляется увеличением дневной экскреции 6-SOMT с мочой, уменьшением ночной экскреции до  $30,68 \pm 4,76$  ng/ml у детей с лабильной ПАГ и увеличением ночной экскреции до  $52,02 \pm 2,70$  ng/ml у детей со стабильной ПАГ. Повышение мелатонинпродуцирующей функции эпифиза происходит как компенсаторная реакция на повышение уровня кортизола, экскреция которого с мочой у детей увеличивалась по мере прогрессирования ПАГ и у детей со стабильной ПАГ была в пределах  $157,59 \pm 12,0$  ng/ml днем и  $110,37 \pm 7,93$  ng/ml ночью. При относительно низкой по сравнению с дневной продукцией мелатонина ночью формируется кризовое течение ПАГ, а при относительно высокой ночной продукции – стабилизация гипертензии. Уменьшение соотношения ночной экскреции мелатонина к дневной и дневной экскреции кортизола к ночной является факторами формирования недостаточного ночного снижения АД у детей с ПАГ.

A PATHOGENETIC ROLE OF MELATONIN AND CORTISOL IN A PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION IN CHILDHOOD. The primary arterial hypertension (PAH) pathogenesis in children, particularly the role of melatonin and cortisol, is discussed in the article. We examined 64 children 11–16 years old with various forms of PAH according to the daily blood pressure monitoring (ABPM) and 30 children of control group with normal blood pressure (BP). A concentration of 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) and "free" cortisol in day and night urine were determined in all children. It was revealed that PAH in children 11–16 years old is accompanied by epiphysis melatonin production disturbances, which is manifested by increased daily excretion of 6-SOMT in the urine and by decreased its nocturnal excretion to  $30,68 \pm 4,76$  ng/ml in children with labile PAH and increased nocturnal excretion to  $52,02 \pm 2,70$  ng/ml in children with stable PAH. Epiphysis melatonin productive function increases as a compensatory response to increased cortisol level, which urinary excretion in children with stable PAH was within  $157,59 \pm 12,0$  ng/ml for a daytime period and  $110,37 \pm 7,93$  ng/ml for a night-time period. The crisis PAH is formed in the case of relatively low night melatonin production compared to its daily production. The stabilization of hypertension is formed in the case of relatively high night-time melatonin production. Decreased ratio of night melatonin excretion to its day excretion and decreased ratio of day cortisol excretion to its nocturnal excretion are factors in the formation of insufficient nocturnal BP reduction in children with PAH.

**Ключові слова:** первинна артеріальна гіпертензія, діти, мелатонін, кортизол

**Ключевые слова:** первичная артериальная гипертензия, дети, мелатонин, кортизол

**Key words:** primary hypertension, children, melatonin, cortisol.

**ВСТУП.** Питання патогенезу первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) у дітей складне і неоднозначне. Адже відомо, що пік формування ПАГ в дитячому віці припадає на період статевого дозрівання, коли відбувають значні гормональні перебудови в організмі. Це відрізняє ПАГ у дітей від гіпертензії дорослих і потребує вивчення і обговорення в медичних колах [1, 2, 3].

Статеве дозрівання характеризується фізіологічним зменшення продукції мелатоніну епіфізом. Мелатонін

є основним гормональним компонентом стрес-лімітуючої системи організму [4; 5; 6] і тому саме в період статевого дозрівання організм дитини стає найбільш беззахисним щодо впливу стресових факторів, які можуть сприяти формуванню первинної артеріальної гіпертензії. Кортизол є основним гормональним компонентом стрес-реалізуючої системи [7; 8; 9]. Його роль у формуванні підвищеного АТ доведена, але зв'язок з мелатонінпродукуючою функцією епіфізу у дітей з ПАГ до кінця не з'ясований.

Мета дослідження – з'ясувати роль мелатоніну і кортизолу в патогенезі ПАГ у дітей.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 64 дитини з ПАГ і 30 дітей контрольної групи з нормальним артеріальним тиском (АТ). Всім дітям проведено загальноклінічні об'єктивне і лабораторно-інструментальні дослідження, необхідні для верифікації діагнозу ПАГ. Всього було 49 хлопчиків (середній вік 14,3±0,8 років) і 45 дівчаток (середній вік 13,8±0,9 років).

Моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводився з використанням апарату Meditech АВРМ-04 (Венгрія). Визначення рівня «вільного» кортизолу в сечі проведено за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням тест системи фірми «DiaMetra» (Італія). Рівень основного метаболіту мелатоніну (6-сульфатоксимелатоніну) в добовій сечі визначався за допомогою методу імунофермент-

ного аналізу (ELISA) із застосуванням тест-систем фірми BUHLMANN (Швейцарія). Вимірювалася добова, денна і нічна концентрація 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) і «вільного» кортизолу в сечі. Збір аналізів для дослідження рівнів 6-COMT і «вільного» кортизолу проводилося переважно в осінне-зимовий період. Сезонної різниці в досліджуваних показниках не спостерігалось.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За результатами ДМАТ дітей з ПАГ було розподілено на 2 групи: перша – 43 дитини із стабільною ПАГ; друга – 21 дитина із лабільною ПАГ. Контрольну групу склали 30 дітей без підвищеного АТ.

Дослідження екскреції 6-COMT із сечею у дітей контрольної групи показало (табл. 1), що нічна концентрація 6-COMT у них була в межах 43,57±3,06 ng/ml і значно перевищувала денну (15,15±1,74 ng/ml).

Таблиця 1. Концентрація 6-сульфатоксимелатоніну і «вільного» кортизолу в сечі і дітей з різними формами ПАГ порівняно з контрольною групою (ng/ml)

Група	6-COMT		«Вільний» кортизол	
	день	ніч	дДень	ніч
1. Стабільна ПАГ, n = 43	29,77±2,73* <sup>1-3</sup>	52,02±2,70* <sup>1-3</sup>	157,59±12,0* <sup>1-3</sup>	110,37±7,93* <sup>1-3</sup>
2. Лабільна ПАГ, n = 21	29,28±4,84* <sup>2-3</sup>	30,68±4,76* <sup>1-2; 2-3</sup>	120,76±8,33	105,45±6,01* <sup>2-3</sup>
3. Контрольна група, n = 30	15,15±1,74	43,57±3,06	101,31±5,40	85,54±3,35

Примітка: \* – p<0,05.

Екскреція «вільного» кортизолу із сечею у дітей контрольної групи дорівнювала 101,31±5,40 ng/ml вдень і 85,54±3,35 ng/ml вночі. В той час, коли у дітей з ПАГ (як лабільною так і стабільною) ці показники були вищими (див. таблицю).

В групі дітей із лабільною ПАГ середні значення денної і нічної концентрації 6-COMT були майже рівними. При цьому денна концентрація 6-COMT була достовірно вищою порівняно із дітьми без гіпертензії, а нічна, навпаки, нижчою. У хлопчиків із лабільною ПАГ денна екскреція 6-COMT навіть переважала нічну (денна концентрація – 37,36±6,06 ng/ml, нічна – 31,08±4,86 ng/ml). Екскреція «вільного» кортизолу у дітей із лабільною ПАГ характеризувалася помірним підвищенням вдень і ще вищим рівнем вночі порівняно із контрольною групою. У хлопчиків цієї групи, на відміну від всіх інших груп спостерігалися більші середні значення екскреції «вільного» кортизолу із сечею вночі (130,04±6,56 ng/ml) порівняно із показниками вдень (118,29±4,56 ng/ml). Це вказує на найбільший дисбаланс гормональних адаптаційних систем у дітей (в першу чергу у хлопчиків) із лабільною ПАГ. Порушення адаптаційних процесів підтверджувалося і клінічною картиною – саме в групі дітей із лабільною ПАГ найчастіше спостерігались скарги на погане самопочуття, знижену активність, поганий сон а також головний біль і біль у серці. Більшість дітей цієї групи мали кризовий перебіг захворювання.

У дітей із стабільною ПАГ денна концентрація 6-COMT залишилася на такому ж високому рівні, як при лабільній ПАГ, проте нічна концентрація зросла до 52,02±2,70 ng/ml. Таким чином активність мелатонін-продукуючої функції епіфізу у дітей із стабільною ПАГ була вища як вдень так і вночі порівняно із дітьми

контрольної групи. Серед скарг у дітей цієї групи найчастіше спостерігався помірний головний біль, в меншій мірі – біль у серці. Кризовий перебіг захворювання спостерігався рідше порівняно із дітьми із лабільною ПАГ.

Середні значення денної екскреції «вільного» кортизолу у дітей із стабільною ПАГ досягли 157,59±12,0 ng/ml, що було найвище порівняно з іншими групами обстежених. Найбільші показники денної екскреції «вільного» кортизолу спостерігались у дівчаток із стабільною ПАГ II ступеня (204,80±35,26 ng/ml). Причому у них також, як і у хлопчиків з лабільною ПАГ денна екскреція 6-COMT переважала нічну (47,01±4,19 ng/ml вдень, і 37,23±1,21 ng/ml вночі).

За рахунок відносно високої нічної екскреції «вільного» кортизолу і низької екскреції 6-COMT у дітей із лабільною ПАГ співвідношення «вільний» кортизол / 6-COMT у хлопчиків з лабільною ПАГ склало 31,76±11,71 умовних одиниць (у.о.), у дівчаток – 15,44±4,09 у.о. В інших групах це співвідношення коливалася в межах 1,27 – 6,11 у.о.

Отримані дані свідчать про найбільший дисбаланс стрес-активуючої і стрес-лімітуючої системи у дітей з лабільною ПАГ, а саме висока активність стрес-активуючої системи, представником якої є кортизол, і недостатня активність стрес-лімітуючої системи, вагому роль в якій надається мелатоніну.

У дітей незалежно від форми ПАГ за відсутності недостатнього зниження АТ (варіанти «Dipper» і «Overdipper» згідно даних ДМАТ) нічна концентрація 6-COMT в 4,28±0,96 разів перевищувала денну. А при варіантах «Non-dipper» і «Night-peaker» нічна концентрація 6-COMT була вищою за денну в середньому в 2,1±0,23 рази (p<0,05) У дітей з варіантами «Dipper» і «Overdipper» нічного зниження АТ денна екскреція

«вільного» кортизолу в  $2,06 \pm 0,13$  рази перевищувала нічну, в той час коли у дітей з варіантами «Non-dipper» і «Night-reaker» денна екскреція «вільного» кортизолу була більшою за нічну в  $1,3 \pm 0,05$  рази ( $p < 0,05$ ). Таким чином для дітей з недостатнім ступенем нічного зниження АТ було характерне порушення нормального співвідношення нічної і денної екскреції 6-COMT і «вільного» кортизолу.

**ВИСНОВКИ.** 1. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей 11–16 років супроводжується розладами мелатонінпродукуючої функції епіфізу, що проявляються збільшенням денної екскреції 6-COMT із сечею, зменшенням нічної екскреції до  $30,68 \pm 4,76$  ng/ml у дітей із лабільною ПАГ і збільшенням нічної екскреції до  $52,02 \pm 2,70$  ng/ml у дітей із стабільною ПАГ.

2. Підвищення мелатонінпродукуючої функції епіфізу відбувається як компенсаторна реакція на підвищення рівня кортизолу – основного компоненту стрес-реалізуючої системи організму, при чому при

відносно низькій порівняно з денною продукцією мелатоніну вночі формується кризовий перебіг ПАГ, а при відносно високій нічній продукції – стабілізація гіпертензії.

3. Зменшення співвідношення нічної секреції мелатоніну до денної і денної екскреції кортизолу до нічної є факторами формування недостатнього нічного зниження АТ у дітей з ПАГ.

#### **ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

Отримані дані є перспективними щодо розуміння процесів, що формують гормональний дисбаланс і адаптаційні порушення в організмі дітей з ПАГ. Корекція цих порушень із включенням медикаментозних і немедикаментозних заходів, що впливають на рівні кортизолу і мелатоніну дала би можливість запобігти кризовому перебігу ПАГ, її стабілізації і нормалізувати нічне зниження АТ у дітей з ПАГ, що попередило би розвиток ускладнень і формування гіпертонічної хвороби в дорослому віці.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Артериальная гипертензия у подростков – стратегия антигипертензивной терапии / Н. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, И. Д. Савво, Е. М. Носова // Укр. кардиол. журн. – 2006. – Спец. выпуск. – С. 82–85.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) : робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008 р.) // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1. – С. 96–152.
3. Riley M., Bluhm B. High blood pressure in children and adolescents / Am Fam Physician, 2012. – № 85(7). – P. 693–700.
4. Experimental models of melatonin-deficient hypertension / Simko F., Reiter R. J., Pechanova O., Paulis L. // Front Biosci, 2013. – Jan 1. – № 18. – P. 616–625.
5. Zeman M., Herichova I. Melatonin and clock genes expression in the cardiovascular system. Front Biosci (Schol Ed), 2013. – Jan 1. № 5. – P. 743–753.
6. Bendz L. M., Scates A. C. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. / Ann Pharmacother, 2010. – №44. – P. 185–191.
7. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови : обзор / Л. С. Калагина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 23–25.
8. Stress reactivity and corticolimbic response to emotional faces in adolescents. / Liu J., Chaplin T. M., Wang F. et al. // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2012. – №51(3). – P. 304–312.
9. Powell D. J., Schlotz W. Daily life stress and the cortisol awakening response: testing the anticipation hypothesis. PLoS One. – 2012. – №7(12). – P.e52067.

Отримано 24.01.14