

М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, О. М. Носова, І. М. Яковлева, В. В. Ніконова, І. М. Бессонова

Державна установа “Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМН України”, 61153 Харків

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПІДЛІТКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

(Представлено акад. НАМН України В. Г. Майданником)

На підставі даних обстеження 282 підлітків з артеріальною гіпертензією (АГ) було встановлено, що у міру підвищення в них індексу маси тіла збільшується глибина і частота порушень функції ендотелію (в пробах ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації), які тісно корелюють із порушеннями ліпідного спектра крові, вуглеводного та пуринового обміну, а також супроводжуються підвищенням рівня ендотеліну-1, факторів запалення (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, ФНП- α) та мікроальбумінурією. Одержані результати обґрунтовують доцільність виділення серед підлітків з АГ осіб, які потребують більш інтенсивного спостереження та її лікування під контролем метаболізму ліпідів, вуглеводів та пуринів.

Ключові слова: підлітки, артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, вуглеводний і пуриновий обмін, ліпідний спектр крові.

Останніми роками було доведено, що артеріальна гіпертензія (АГ) у підлітків (навіть та форма, яка розглядається як есенціальна) є неоднорідною як за механізмами розвитку, так і за структурою основних клініко-гемодинамічних і нейрогуморальних складових. У частини з них АГ формується як самостійне захворювання, особливо у тих, хто мають обтяжену спадковість по АГ. Під впливом нейрогуморальних факторів пубертатного періоду, перш за все високої активності симпатико-адреналової системи, виникають умови для порушень взаємодії центральної та периферичної ланок системи кровообігу. Реалізація впливу більшості нейрогуморальних факторів відбувається через їх безпосередню дію на ендотелій судин і формування ендотеліальної дисфункції [7, 9, 16, 23, 24].

В іншій частини підлітків АГ може бути однією із складових метаболічного синдрому (МС), який є

клініко-патогенетичним симптомокомплексом взаємопов’язаних багатокомпонентних порушень процесів обміну (вуглеводного, ліпідного, пуринового і ін.), механізмів регуляції функції ендотелію і гемодинаміки в цілому, а також процесів гемостазу, що формуються на фоні нейро-імунно-ендокринної дисфункції в умовах зниженої чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентності — ІР), що супроводжується системною гіперінсулінемією. У цих підлітків, як правило, крім АГ виявляється ще один із компонентів МС — ожиріння, особливо його абдомінальна форма [4, 5, 13, 20].

На сьогодні встановлено велику кількість причин і механізмів розвитку ІР, але не всі компоненти МС можна пояснити наявністю ІР. Незважаючи на те що існує багато дискусійних питань щодо причинно-наслідкових взаємовідношень окремих складових МС, їх патологіологічної інтеграції і оптимальної вза-

М. М. Коренев — директор інституту, д.м.н., професор
О. М. Носова — головний лікар клініки інституту, к.м.н.

Відділення кардіоревматології

Л. Ф. Богмат — керівник відділення, д.м.н., професор (bogmat@list.ru)

В. В. Ніконова — с.н.с., к.м.н.

І. М. Яковлева — н.с., к.м.н.

І. М. Бессонова — аспірант відділення педіатрії

© М. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, О. М. Носова, І. М. Яковлева, В. В. Ніконова, І. М. Бессонова, 2014.

ємодії, найбільш важливим є визначення імовірності і прогностичної значущості компонентів МС, — перш за все, в якості факторів ризику серцево-судинних катастроф [3, 6, 14, 19, 29].

Доведено, що прогресування АГ із розвитком ускладнень, у тому числі атеросклеротичних і тромбоемболічних, відбувається під впливом різноманітних метаболічних порушень безпосередньо через формування дисфункції ендотелію. Тому важливо на найбільш ранніх етапах розвитку патології виділити підлітків з АГ із попередньо визначеними фенотипами, що тісно асоціюють з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, для ефективного їх попередження [23, 27, 28].

Мета даного дослідження — встановити вплив порушень ліпідного спектру крові, вуглеводного та пуринового обміну на ендотеліозалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію й активацію факторів та маркерів ендотеліальної дисфункції у підлітків із АГ та різною масою тіла.

Обстежувані та методи. Проведено комплексне обстеження 282 юнаків 13-18 років з АГ, яких розподілили на три групи: 116 підлітків із нормальною масою тіла, 77 — з надлишковою масою тіла (НМТ) та 89 — з ожирінням I-II ступеня. Діагноз АГ встановлювали на підставі прийнятої на III Конгресі педіатрів України класифікації первинної АГ у дітей (2006) і Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики і лікування АГ [7, 9].

Осіб із симптоматичною АГ (феохромцитомою, гіпертиреозом, вроджені вади серця, аномалії розвитку нирок, гломерулонефрит та ін.) у дослідження не включали.

Для аналізу показників факторів запалення (інтерлейкін-6, С-реактивний протеїн, ФНП-α), ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1, мікроальбуміурія), ліпідного спектра крові (ЗХС, ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ, ТГ, КА) обстежена група контролю, в яку ввійшло 20 практично здорових підлітків 13-18 років з нормальною масою тіла та нормальним рівнем артеріального тиску.

Всім підліткам проведено добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) на апараті АВРМ-04 (Угорщина), при цьому визначали середні значення у денний і нічний час систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), пульсового АТ та індекс часу гіпертензії САТ і ДАТ. Індекс часу гіпертензії у здорових підлітків не має перевищувати 25 %. При лабільній АГ індекс часу гіпертензії знаходиться в межах 25-50 %. Стабільна АГ діагностується коли індекс часу гіпертензії перевищує 50 % у денний та нічний період.

Фізичний розвиток дітей оцінювався за антропометричними параметрами (зріст, маса тіла, ок-

ружність талії та стегон — ОТ та ОС, відповідно) та значеннями індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²). ІМТ оцінювали за перцентильними номограмами з урахуванням віку і статі. Нормальним вважався ІМТ, що знаходився між 15-м і 85-м перцентильями. Значення ІМТ між 85-м і 97-м перцентильями розцінювалися як надлишок маси тіла, а вище 97-го перцентилья — як ожиріння. Критерієм абдомінального ожиріння вважався ОТ, рівний і більше 94 см для юнаків старше 16 років, і більше 90-го перцентилья — для дітей до 15 років (IDF 2007).

Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівень глікемії натщесерце у венозній крові, показники орального глюкозотолерантного тесту, рівень базального імунореактивного інсуліну (ІРІ) та тощакову ІР за індексом *HOMA-IR*. Рівень глікемії у венозній крові визначали методом *GOD-PAP* за допомогою набору *Glucose liquidcolor (Human, Німеччина)* на фотометрі Мікролаб-200.

ІР оцінювали за непрямими показниками: рівнем базальної інсулінемії та значеннями індексу *HOMA-IR*, що обчислювали за формулою *D. R. Matthews* та співавт.[25]:

$$\text{Рівень глікемії натщесерце (ммоль/л)} \times \\ \times \text{Рівень інсуліну натщесерце (мкОД/мл)} / 22,5.$$

Критерієм високої ІР вважали рівень індексу *HOMA-IR* більше 3,6, середнім (граничним) ступенем ІР — рівень *HOMA-IR* від 2,77 до 3,59, збереження чутливості до інсуліну (відсутність ІР) діагностували при рівні *HOMA-IR* менше 2,77.

Оральний глюкозо-толерантний тест проводили за стандартною методикою з визначенням концентрації глюкози натщесерце через 1 і 2 год після навантаження глюкозою (75 мг/кг маси тіла, але не більше 75 г). Підвищення рівня глюкози натщесерце визначалося при тощаковому рівні глюкози рівному і більше 5,6 ммоль/л (126 мг/100 мл). Порушення толерантності до глюкози діагностувалося, коли її рівень через 2 год становив 7,8 ммоль/л (140 мг/100 мл) і вище, але менше 11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл). Стан предіабету встановлювався при наявності підвищення рівня глюкози натщесерце і порушення толерантності до глюкози. Діагноз цукрового діабету встановлювався, коли рівень глюкози натщесерце був рівним або більшим за 6,1 ммоль/л або коли через 2 год після навантаження він становив 11,1 ммоль/л і вище.

Рівень базального імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові визначали методом твердофазового ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу (*ELISA*) з використанням набору *DRG* інсулін *ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина)*. Гіперінсулінемію діагностували при підвищенні рівня інсуліну вище референтного значення 25 мкОД/мл.

Пограничним вважався рівень інсуліну від 20 до 24,9 мкОД/мл.

Вазодилатційну функцію ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукового сканера *SonoAce-8000 Live* (*Medison*, Республіка Корея) з лінійним датчиком 5 МГц за методикою *D. S. Celermajer* та співавт. [17]. Плечову артерію візуалізували у поздовжньому перерізу на 2-5 см вище лінії згину ліктя. Її діаметр оцінювали після 10 хв перебування у стані спокою. Стимулом, що викликає залежну від ендотелію вазодилатацію, є реактивна гіперемія, що створювали манжеткою тонометра, в якій тиск був на 40-50 мм рт. ст. вище САТ обстежуваного. Після зняття манжетки діаметр артерії оцінювали через 60 с. Після відновлення діаметра артерії через 15 хв пацієнту сублінгвально давали 0,5 мг нітрогліцерину (в якості ендотелійнезалежного стимулу). Нормальною реакцією плечової артерії при пробі з реактивною гіперемією прийнято вважати приріст її діаметра на 10 % і більше від вихідного, а у пробі з нітрогліцеринном — на 20 % і більше.

Ендотелін-1 у сироватці крові визначали за допомогою набору для імуноферментного аналізу (*DRG International Inc.*, США).

Кількісне визначення С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові проводили за допомогою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом з використанням тест-систем "ІЛ-6 ІФА-Бест" (ЗАТ "Вектор-Бест", Новосибірськ, Росія), концентрацію ФНП- α визначали у сироватці крові твердофазним імуноферментним методом з використанням тест-систем "ФНП- α ІФА-Бест" (ЗАТ "Вектор-Бест") на імуноферментному аналізаторі "Human-reader" ("Human", Німеччина).

Ліпідний спектр крові визначали за рівнем загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) фотометричним методом на фотометрі "Cormay Multi" ("Cormay dagnostica", Польща). Холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) розраховували у ммоль/л за формулою

$$\text{ХС ЛПДНГ} = \text{ТГ}/2,2.$$

Холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) визначали за формулою

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПДНГ} + \text{ХС ЛПВГ}).$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ}) / \text{ХС ЛПВГ}.$$

Підвищеними рівнями ЗХС вважали перевищення його значень 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНГ — більше 3,3 ммоль/л, ТГ — рівне або більше 1,7 ммоль/л,

ХС ЛПДНГ — більше 0,78 ммоль/л. Зниженим рівнем ХС ЛПВГ вважали значення менше 1,03 ммоль/л [10]. Пограничні рівні ліпідів було діагностовано при значеннях, що перевищують 90-у перцентиль для відповідного віку і статі [24].

Визначення рівня сечової кислоти у сироватці крові проводили ензиматичним, колориметричним методом з іріказою та пероксидазою з використанням діагностичних наборів *Liquick Cor-UA* (*PZ Cormay S.A.*, Польща).

Усі дослідження проводили до початку лікування через 2-3 дні перебування хворого у стаціонарі в умовах вільного режиму.

Відмінності між групами визначали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Оцінюючи клінічну симптоматику підлітків з АГ, слід відзначити, що більшість з них скарги не пред'являли, а підвищений АТ був встановлений при профілактичних оглядах. Проте при поглибленому опитуванні майже половина підлітків з АГ та нормальною масою тіла — (47,8 \pm 6,8) % — скаржилися на головні болі з вираженою метеочутливістю, болі у ділянці серця на фоні значних психо-емоційних та фізичних навантажень, погане самопочуття. У групі підлітків з АГ та НМТ і у групі з АГ та ожирінням таких хворих було значно більше — (64,3 \pm 5,7) % та (72,8 \pm 5,0) %, відповідно ($P < 0,01$). Як правило, скарги виникали та посилювалися у періоди підвищення АТ.

Середні значення зросту в досліджуваних групах підлітків з АГ практично не відрізнялися, тоді як маса тіла, ОТ, ОС та індекс ОТ/ОС у пацієнтів з НМТ і ожирінням були вірогідно вищими порівняно з групою підлітків з АГ і нормальною масою тіла (табл. 1).

Таблиця 1
Антропометричні параметри у підлітків з АГ та різною масою тіла, $M \pm m$

Показник	Нормальна маса тіла (n = 116)	Надмірна маса тіла (n = 77)	Ожиріння (n = 89)
Маса тіла, кг	72,77 \pm 1,90	85,66 \pm 1,79*	102,48 \pm 3,16*#
Зріст, см	180,92 \pm 2,01	179,66 \pm 1,42	178,53 \pm 1,56
ІМТ, кг/м ²	22,21 \pm 0,35	26,55 \pm 0,35*	31,98 \pm 0,67*#
ОТ, см	76,07 \pm 1,04	88,77 \pm 1,69*	96,63 \pm 1,65*#
ОС, см	94,15 \pm 1,39	103,11 \pm 1,20*	107,69 \pm 1,54*#
Індекс ОТ/ОС	0,80 \pm 0,01	0,86 \pm 0,01*	0,89 \pm 0,01*

Примітки: * — $P < 0,001$ порівняно з нормальною масою тіла, # — $P < 0,001$ порівняно з надмірною масою тіла.

На сучасному етапі для діагностики абдомінального типу ожиріння у дітей та підлітків достатньо визначення ОТ. Збільшення її більше 94 см для під-

Таблиця 2

АТ у різну пору доби у підлітків з АГ та різною масою тіла, мм рт. ст. ($M \pm m$)

Показник	Нормальна маса тіла ($n = 116$)			Надмірна маса тіла ($n = 77$)			Ожиріння ($n = 89$)		
	день	ніч	доба	день	ніч	доба	день	ніч	доба
САТ	132,3 ± 1,2	117,5 ± 2,0	126,9 ± 1,1	135,7 ± 1,2	115,2 ± 1,2	127,6 ± 1,0	131,5 ± 1,2	112,3 ± 1,3	124,9 ± 1,1
ДАТ	76,5 ± 0,7	62,7 ± 0,6	71,9 ± 0,7	77,3 ± 0,8	62,9 ± 0,7	72,1 ± 0,6	75,3 ± 0,8	63,8 ± 0,8	73,9 ± 0,7
Пульс. АТ	55,7 ± 0,9	54,6 ± 0,9	54,7 ± 1,1	55,0 ± 1,1	54,1 ± 1,2	55,3 ± 0,9	57,0 ± 0,8	52,6 ± 1,2	56,2 ± 1,3

літків старше 16 років і вище 90 процентиля для дітей до 15 років (IDF 2007) характерно для абдоминального типу ожиріння. Серед юнаків з АГ та ожирінням абдоминальний тип виявлено у ($20,0 \pm 7,7$) % випадків (ОТ була у межах від 93 см до 128 см).

Відомо, що добовий профіль АТ у підлітків є найбільш об'єктивним показником його стану. Середні значення АТ протягом доби у підлітків досліджуваних груп були ідентичними (табл. 2). Проте усі патологічні добові профілі АТ, в тому числі "over-dipper" і "night-peaker" виявлялися лише у підлітків з АГ і ожирінням (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл добових профілів АТ серед підлітків з АГ та різною масою тіла, % ($M \pm m$)

Профіль АТ	Нормальна маса тіла ($n = 116$)	Надмірна маса тіла ($n = 77$)	Ожиріння ($n = 89$)
"Dipper"	53,3 ± 6,3 $n = 62$	45,5 ± 6,3 $n = 35$	48,4 ± 6,6 $n = 43$
"Non-dipper"	40,0 ± 7,6 $n = 46$	36,3 ± 7,6 $n = 28$	29,0 ± 5,3 $n = 26$
"Over-dipper"	-	18,2 ± 9,1 $n = 14$	12,9 ± 8,3 $n = 11$
"Night-peaker"	6,7 ± 7,6 $n = 8$	-	9,7 ± 5,3 $n = 9$

При оцінці індексу часу гіпертензії у підлітків з різною масою тіла виявлено, що у пацієнтів з АГ і нормальною масою тіла протягом доби (в денний і в нічний періоди) рееструвався лабільний характер систолічної та діастолічної гіпертензії.

У юнаків з АГ та надлишковою масою тіла в денний час значення індексу часу гіпертензії знаходилися в межах норми, а вночі підвищувалися до лабільних значень, таку ж тенденцію відзначено і для підлітків з АГ та ожирінням (див. табл. 4). Отже, у під-

літків з АГ і нормальною масою тіла щільність гіпертензії протягом доби була найвищою у порівнянні з юнаками із НМТ та групою пацієнтів з ожирінням.

Діаметр плечової артерії у 131 підлітка з АГ та різною масою тіла не відрізнявся (табл. 5). Відсоток приросту діаметра плечової артерії через 1 хв. після реактивної гіперемії у підлітків з АГ і нормальною масою тіла досяг ($4,2 \pm 0,02$) %, що відповідає нормальним значенням, але у ($40,9 \pm 7,4$) % підлітків він був нижчим на 10 %. У пацієнтів з АГ і НМТ відсоток приросту діаметра плечової артерії у більшій половині у середньому становив ($11,1 \pm 0,02$) %, але у ($48,6 \pm 8,2$) % підлітків цієї групи приріст не досягав 10 %. У групі юнаків з АГ та ожирінням відсоток приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії становив лише ($6,7 \pm 0,03$) %. Порухення ендотеліальної вазодилатації зареєстровано у ($70,0 \pm 6,5$) % осіб даної групи (див. табл. 5).

При проведенні проби з нітроглицерином (стимульована ендотеліальна вазодилатація) діаметр плечової артерії через 5 хв після його прийому у підлітків з АГ і нормальною масою тіла збільшився на ($23,8 \pm 0,02$) % порівняно з вихідними значеннями, у пацієнтів з АГ і НМТ — на ($11,1 \pm 0,03$) % ($P < 0,01$), а в юнаків з АГ і ожирінням — на ($15,5 \pm 0,01$) % ($P < 0,01$). Отже, приріст діаметра артерії на ендотеліальної незалежний стимул у підлітків з АГ і НМТ та у осіб з АГ і ожирінням був недостатнім. Разом із тим, у ($47,7 \pm 7,5$) % підлітків з АГ та нормальною масою тіла відзначено також зниження значень цього показника, а в групах пацієнтів із НМТ — ($62,1 \pm 7,9$) % — та з ожирінням — ($59,4 \pm 7,2$) % — це відбувалось частіше. Тобто, у значної частини підлітків з АГ, особливо із надлишковою масою тіла та з ожирінням не одержано адекватної відповіді судин навіть на такий потужний стимул,

Таблиця 4

Індекс часу гіпертензії у підлітків з АГ та різною масою тіла, % ($M \pm m$)

Показник	Нормальна маса тіла ($n = 116$)			Надмірна маса тіла ($n = 77$)			Ожиріння ($n = 89$)		
	день	ніч	доба	день	ніч	доба	день	ніч	доба
САТ	28,3 ± 5,5	45,3 ± 7,0	38,7 ± 3,2	21,2 ± 5,6	31,3 ± 7,8	27,4 ± 4,4*	20,1 ± 3,3	43,0 ± 5,2	28,1 ± 3,6*
ДАТ	38,6 ± 6,6	32,1 ± 7,9	35,2 ± 3,6	23,0 ± 6,0	26,9 ± 8,5	24,2 ± 3,0*	21,5 ± 3,3	30,3 ± 4,8	26,6 ± 3,5*

Примітки: * — $P < 0,05$, порівняно з нормальною масою тіла.

як нітрогліцерин. Крім того, через 10 хв після прийому нітрогліцерину у пацієнтів з АГ і НМТ діаметр плечової артерії приріс ще на $(4,0 \pm 0,02) \%$, що свідчить на подовжену реакцію, тоді як у юнаків з АГ і нормальною масою тіла та з АГ і ожирінням діаметр плечової артерії зменшився на $(5,8 \pm 0,03) \%$ та на $(3,8 \pm 0,04) \%$, відповідно, що є нормальною реакцією на виведення нітрогліцерину з кровообігу (див. табл. 5). Отже, найбільш виражені порушення ендотеліозалежної вазодилатації встановлено у підлітків з АГ та ожирінням, тоді як ендотелінезалежна вазодилатація була недостатньою як в групах з АГ та ожирінням, так і особливо з НМТ, де встановлено ще й подовження часу вазодилатації після прийому нітрогліцерину.

Таблиця 5
Зміни діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії та у різні строки після прийому всередину 0,5 мг нітрогліцерину у підлітків з АГ та різною масою тіла, мм ($M \pm m$)

Показник	Нормальна маса тіла (n = 44)	Надмірна маса тіла (n = 37)	Ожиріння (n = 50)
Діаметр плечової артерії			
у стані спокою	4,2 ± 0,1	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,6
через 1 хв після реактивної гіперемії	4,8 ± 0,1	5,0 ± 0,8	4,8 ± 0,7
через 5 хв після 0,5 мг нітрогліцерину	5,2 ± 0,1	5,0 ± 0,7	5,2 ± 0,6
через 10 хв після 0,5 мг нітрогліцерину	4,9 ± 0,1	5,2 ± 0,9	5,0 ± 0,7

В останні десятиріччя доведено, що у розвитку ендотеліальної дисфункції особлива роль належить активній локальній секреції ендотеліну-1 та порушенням його утилізації [12]. У нашому дослідженні середні значення концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові мали вірогідне підвищення в групі з АГ та ожирінням у порівнянні з групою контролю ($P < 0,001$), а в групах з нормальною масою тіла та з НМТ була лише тенденція до підвищення (табл. 6).

Жирова тканина є одним із найбільш потужних продуцентів прозапальних цитокинів, а вираженість ожиріння тісно корелює з рівнем циркулюючих маркерів запалення не лише у хворих з АГ та метаболічним синдромом, але і в загальній популяції [15, 21, 30].

Концентрація основних факторів запалення (ІЛ-6 та ФНП-α) у сироватці крові у підлітків з АГ і нормальною або надмірною масою тіла статистично не розрізнялася, але отримано тенденцію до її підвищення у пацієнтів з АГ та ожирінням (див. табл. 6). Середні значення СРБ у підлітків із АГ поступово збільшувались від групи із нормальною масою до групи із надмірною масою та ожирінням (див. табл. 6).

У великомасштабних проспективних дослідженнях було доведено, що наявність мікроальбумінурії (МАУ) є маркером генералізованої дисфункції ендотелію судин, а не лише клубочкового апарату нирок. Саме цей показник є предиктором кардіоваскулярних катастроф у хворих із серцево-судинною патологією і, у першу чергу, у хворих на АГ [2]. У підлітків з АГ всіх досліджуваних груп відзначено вірогідне підвищення рівня МАУ, але у підлітків з АГ і нормальною масою тіла він виявився найвищим (див. табл. 6).

Отже, у підлітків з АГ і НМТ та у юнаків з АГ і ожирінням встановлено тенденцію до підвищення рівня найбільш потужного фактора вазоконстрикції — ендотеліну-1, а також факторів запалення (СРБ), що свідчить про їх участь в дестабілізації функції ендотелію судин у цієї категорії підлітків. Найбільш високий рівень МАУ, який встановлено у підлітків з АГ і нормальною масою тіла, при відсутності істотного підвищення рівня ендотеліну-1 та факторів запалення деякою мірою можна пояснити більш значним гемодинамічним навантаженням на ендотелій за рахунок високої щільності артеріальної гіпертензії протягом доби та дії інших чинників.

Метаболічні порушення ліпідного спектра крові, вуглеводного та пуринового обміну із накопиченням у сироватці крові патологічних складо-

Таблиця 6
Концентрація ендотеліну-1, інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, ФНП-α у сироватці крові та мікроальбумінурії у підлітків з АГ та різною масою тіла ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n = 20)	Нормальна маса тіла (n = 60)	Надмірна маса тіла (n = 38)	Ожиріння (n = 38)
Ендотелін-1, пмоль/л	0,69 ± 0,03	0,84 ± 0,12	0,78 ± 0,07	0,95 ± 0,12*
Інтерлейкін-6, нг/л	1,80 ± 0,31	2,74 ± 1,58	2,31 ± 0,30	4,80 ± 2,70
С-реактивний білок, мг/л	0,71 ± 0,32	1,26 ± 0,22	2,73 ± 0,66**	7,45 ± 1,62***α
ФНП-α, нг/л	1,61 ± 0,22	2,16 ± 0,88	2,26 ± 0,92	3,25 ± 1,81
Мікроальбумінурія, мг/л	5,43 ± 0,99	33,59 ± 4,53**	23,51 ± 6,98*	24,46 ± 4,13*

Примітки: * — $P < 0,01$, ** — $P < 0,001$ порівняно з групою контролю; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ порівняно з нормальною масою тіла; α — $P < 0,01$ порівняно з надмірною масою тіла.

вих, які нерідко здійснюють гістотоксичний ефект, також є чинниками агресії, перш за все, по відношенню до ендотелію судин [1, 11].

Визначення ліпідного спектра крові у юнаків з АГ з різною масою тіла, виявило певні відмінності, що віддзеркалюють особливості формування в них метаболічних порушень. Так, рівень ЗХС у підлітків з АГ і нормальною або надмірною масою тіла істотно не відрізнявся від значень групи контролю; лише у підлітків з АГ та ожирінням він був значно вищим (табл. 7).

Таблиця 7

Ліпідний спектр крові у підлітків з АГ та різною масою тіла, $M \pm m$

Показник	Група контролю (n = 20)	Нормальна маса тіла (n = 116)	Надмірна маса тіла (n = 77)	Ожиріння (n = 89)
ЗХС, ммоль/л	3,80 ± 0,2	3,85 ± 0,06	3,97 ± 0,09	4,43 ± 0,09* ^α
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,32 ± 0,05	1,32 ± 0,02	1,24 ± 0,03 [#]	1,21 ± 0,04* [#]
ТГ, ммоль/л	0,72 ± 0,06	0,83 ± 0,03	0,90 ± 0,05*	1,32 ± 0,08* ^α
КА	1,85 ± 0,1	2,03 ± 0,07	2,27 ± 0,09* [#]	2,90 ± 0,14* ^α
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,32 ± 0,02	0,38 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,59 ± 0,03* ^α
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,35 ± 0,13	2,17 ± 0,06	2,32 ± 0,08	2,66 ± 0,10* ^α

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю, [#] — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з нормальною масою тіла; ^α — $P < 0,05$ порівняно з надмірною масою тіла.

Паралельно з цим рівень ХС ЛПВГ був істотно знижений не лише у підлітків з АГ та ожирінням, але й у групі з НМТ, наслідком чого було значне підвищення в них КА (див. табл. 7). Крім того, у підлітків з АГ та ожирінням встановлено підвищення рівня ТГ та їх транспортних форм — ХС ЛПДНГ (див. табл. 7). У цій групі підлітків істотно переважала і частота порушень окремих показників ліпідного спектра крові (табл. 8).

Таким чином, зміни ліпідного та ліпопротеїнового спектрів крові атерогенної спрямованості виникають у підлітків із АГ вже при наявності НМТ і сягають істотної вираженості та частоти при ожирінні.

Аналіз частоти і характеру порушень вуглеводного обміну у підлітків з АГ з урахуванням наявності чи відсутності НМТ показав достовірне підвищення рівня глікемії натще у капілярній крові підлітків з АГ і НМТ та у групі підлітків з АГ і ожирінням порівняно з юнаками з нормальною масою тіла. Різниця рівнів глюкози натщесерце у венозній крові між досліджуваними групами не виявлено. Проте більш інформативними для висновку про стан глікемії є дані капілярної крові, а рівень глікемії у венозній крові використовують для роз-

рахунку індексу інсулінорезистентності (ІР). В цих же групах встановлено підвищення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), до того ж його рівень збільшувався із зростанням маси тіла. Підвищення зазначених показників свідчить про розвиток ІР, що підтверджується істотним збільшенням індексу *НОМА-ІР* (табл. 9).

Таблиця 8

Частота змін значень показників ліпідного спектра крові у підлітків з АГ та різною масою тіла, % ($M \pm m$)

Показник	Нормальна маса тіла (n = 116)	Надмірна маса тіла (n = 77)	Ожиріння (n = 89)
Підвищений рівень ЗХС	5,17 ± 2,05	2,60 ± 1,81	14,61 ± 3,74** [#]
Знижений рівень ХС ЛПВГ	12,02 ± 3,02	16,88 ± 4,26	31,46 ± 4,92 ** [#]
Підвищений рівень ТГ	3,45 ± 1,69	7,79 ± 3,05	16,85 ± 3,96** [#]
Підвищений рівень ХС ЛПДНГ	2,59 ± 1,47	7,79 ± 3,05	15,73 ± 3,85* [#]
Підвищений рівень ХС ЛПНГ	5,17 ± 2,05	6,49 ± 2,80	20,22 ± 4,25** [#]

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з нормальною масою тіла; [#] — $P < 0,05$ порівняно з надмірною масою тіла.

Таблиця 9

Показники вуглеводного обміну у підлітків з АГ та різною масою тіла, $M \pm m$

Показник	Нормальна маса тіла (n = 116)	Надлишкова маса тіла (n = 77)	Ожиріння (n = 89)
Глікемія натщесерце у капілярній крові, ммоль/л	4,31 ± 0,05	4,47 ± 0,08*	4,48 ± 0,08*
Глікемія через 120 хв після навантаження глюкозою, ммоль/л	5,01 ± 0,10	4,74 ± 0,10	4,81 ± 0,15
Глікемія натщесерце у венозній крові, ммоль/л	5,14 ± 0,05	5,17 ± 0,07	5,16 ± 0,08
Імунореактивний інсулін, мкОД/мл	12,45 ± 0,59	15,50 ± 0,95*	17,20 ± 0,79**
Індекс <i>НОМА-ІР</i>	2,93 ± 0,15	3,50 ± 0,22*	3,96 ± 0,20**

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з нормальною масою тіла.

ІР різного ступеня виявлялася значно частіше у підлітків з НМТ та ожирінням — (67,3 ± 6,5) % та (77,5 ± 5,9) %, відповідно, ніж у підлітків з АГ та нормальною масою тіла — (40,0 ± 5,8) % ($P < 0,01$) (табл. 10). Встановлено також різницю між групами і ступенями вираженості ІР. Так, високий ступінь ІР (*НОМА-ІР* понад 3,59) вірогідно частіше виявлявся у хворих із ожирінням у порівнянні з підлітками з нормальною масою тіла ($P < 0,001$) та з підлітками із НМТ ($P < 0,01$).

Середній (пограничний) ступінь ІР (НОМА-ІР 2,77-3,59) реєструвався найчастіше в юнаків з АГ та НМТ, ніж у групах підлітків із нормальною масою тіла та ожирінням ($P < 0,05$) (табл. 10).

Таблиця 10

Частота гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у підлітків з АГ та різною масою тіла, % ($M \pm m$)

Показник	Нормальна маса тіла ($n = 116$)	Надлишкова маса тіла ($n = 77$)	Ожиріння ($n = 89$)
Гіперінсулінемія (більше 25,0 мкОД/мл)	2,86 ± 1,99	9,62 ± 4,08	6,12 ± 3,42
Нормальна чутливість до інсуліну (НОМА-ІР < 2,77)	60,00 ± 5,85	32,70 ± 6,51*	22,45 ± 5,90*
Частота ІР: - середній ступінь (НОМА-ІР 2,77-3,59)	15,71 ± 4,35	32,70 ± 6,50*	18,37 ± 5,53 [#]
- високий ступінь (НОМА-ІР > 3,59)	24,29 ± 5,12	34,62 ± 6,59	59,18 ± 7,02** [#]

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з нормальною масою тіла; [#] — $P < 0,05$ порівняно з надмірною масою тіла.

Отже, у підлітків із АГ при накопиченні жирової тканини відбувається поглиблення порушень вуглеводного обміну, а саме — зростання частоти гіперінсулінемії та інсулінорезистентності.

Вважають, що порушення пуринового обміну (гіперурикемію) як в осіб з АГ, так і з АГ та ожирінням слід розглядати з позицій формування дисфункції ендотелію як за рахунок зменшення вивільнення оксиду азоту, проліферації ендотеліальних клітин, стимуляції продукції СРБ та ФНП- α [22, 26], так і за рахунок дії інших медіаторів запалення через стимуляцію мітогенактивованої протеїнкінази та ядерних факторів транскрипції [18].

Середні значення рівня сечової кислоти у сироватці крові по виділених групам достовірно не відрізнялися. Частота гіперурикемії була найбільшою серед підлітків з АГ і ожирінням — (33,3 ± 9,6) %, а серед пацієнтів з АГ і НМТ — (22,2 ± 13,8) % — та підлітків з АГ та нормальною масою тіла — (21,4 ± 10,9) % — її частота не відрізнялася.

Таким чином, у підлітків з АГ при підвищенні ІМТ збільшується глибина і частота порушень функції ендотелію (в пробах ендотеліозалежної та ендотелінезалежної вазодилатації), які тісно корелюють із порушеннями ліпідного спектра крові, вуглеводного та пуринового обміну, а також супроводжуються підвищенням рівня ендотеліну-1, факторів запалення (С-реактивного протеїну, ІЛ-6) та МАУ.

Багатофакторний регресійний аналіз дозволив виділити компоненти, які є найбільш значущими у формуванні порушень ендотеліозалежної та ен-

дотелінезалежної вазодилатації у підлітків з АГ та різною масою тіла. Так, у підлітків із АГ і нормальною масою тіла порушення ендотеліозалежної вазодилатації асоціюються з високими значеннями ендотеліну-1 (Кд = 40,3 %) і супроводжуються підвищенням рівня основного маркера дисфункції ендотелію — МАУ (Кд = 30,0 %) (рис. 1).

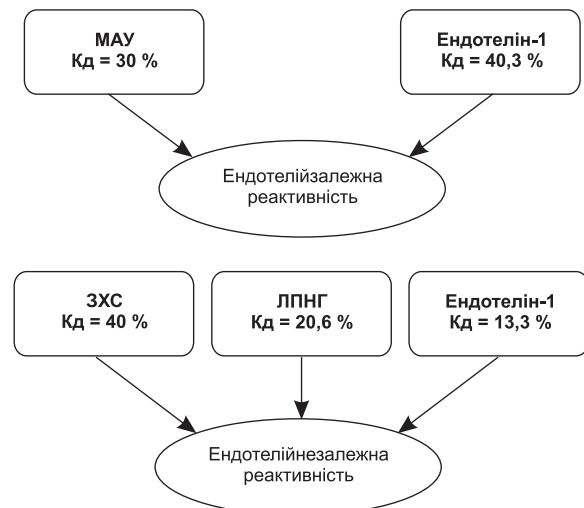


Рис. 1. Метаболічні фактори формування ендотеліальної дисфункції у підлітків з АГ та нормальною масою тіла.

Порушення ендотелінезалежної вазодилатації (стимульованої) в цій групі підлітків формуються під впливом дисліпопротеїнемій, зокрема підвищення рівня загального холестерину (Кд = 40,0 %) та його транспортних форм ЛПНГ (Кд = 20,0 %). Ендотелін-1 також бере участь у цих процесах, але його частка дещо нижча, ніж при порушенні ендотеліозалежної вазодилатації (Кд = 13,3 %) (див. рис. 1).

У підлітків з АГ та НМТ формування дисфункції ендотелію (зокрема, ендотеліозалежної вазодилатації) відбувається під впливом ліпідних порушень як ЗХС (Кд = 17,0 %) і його транспортних форм ліпопротеїнів (Кд = 13,0 % для ХС ЛПНГ), так і ТГ (Кд = 14,0 %). До того ж, у підлітків цієї групи у розвитку ендотеліальної дисфункції істотна роль належить фактору запалення — СРБ (Кд = 28 %) (рис. 2).

Ендотелінезалежні порушення вазодилатації у підлітків з АГ і НМТ формуються також під впливом змін ліпідного спектра крові (Кд = 18,0 % для ЗХС; Кд = 19,0 % для ЛПНГ), але найбільший внесок здійснює прозапальний цитокін — ФНП α (Кд = 100,0 %) (див. рис. 2).

У підлітків з АГ та ожирінням розвиток порушень як ендотеліозалежної, так і ендотелінезалежної вазодилатації відбувається під впливом

СРБ (Кд = 22,0 % і 28,0 %, відповідно) та рівня ТГ (Кд = 10,0 %) і супроводжується підвищенням МАУ (Кд = 14,3 %) (рис. 3).

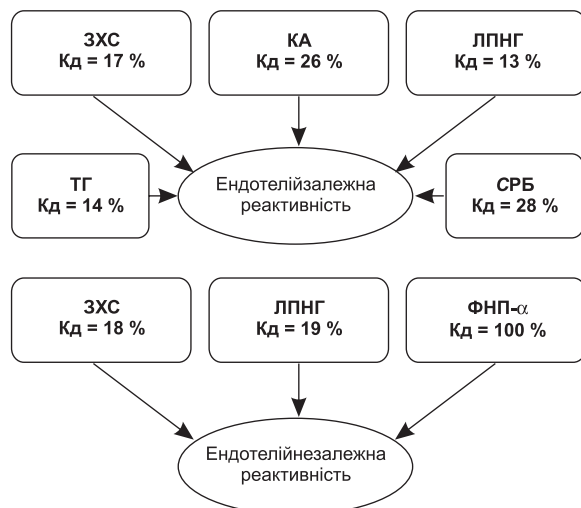


Рис. 2. Метаболічні фактори формування ендотеліальної дисфункції у підлітків з АГ та надлишковою масою тіла.

Таким чином, у підлітків з АГ у міру збільшення ІМТ підвищується частота порушень ліпідного спектра крові, вуглеводного та пуринового обміну, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції за рахунок стимуляції продукції ендотеліну-1 і факторів запалення (СРБ, ІЛ-6), а також су-

проводжується підвищенням одного із маркерів дисфункції ендотелію — МАУ. У підлітків із НМТ та ожирінням особлива роль у формуванні ендотеліальної дисфункції належить факторам субклінічного запалення (СРБ та ФНП- α).

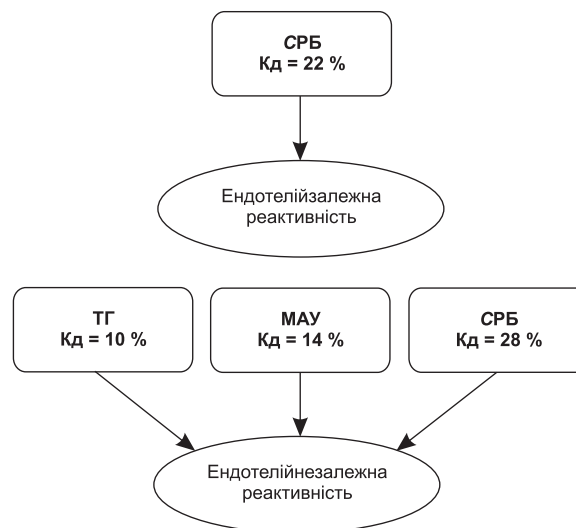


Рис. 3. Метаболічні фактори формування ендотеліальної дисфункції у підлітків з АГ та ожирінням.

Отже, підлітки з АГ та різним рівнем підвищення ІМТ потребують особливої уваги і більш інтенсивного контролю як АТ, так і метаболічних порушень (ліпідного спектра крові, вуглеводного та пуринового обміну).

Список використаної літератури

1. Атюнина И. В., Ощепкова Е. В., Федорович А. А. и др. Мочевая кислота и функция эндотелия микроциркуляторного русла у больных на ранних стадиях артериальной гипертонии // Системные гипертензии. — 2012. — № 2. — С. 29-33.
2. Бильченко А. В. Микроальбуминурия: эволюция понимания клинической роли // Здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 65-67.
3. Братусь В. В., Талаева Т. В., Шумаков В. А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. — К.: Четверта хвиля, 2009. — 413 с.
4. Кайдашев И. П. Эволюция понятия "метаболический синдром" и его современное значение // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 2. — С. 23-29.
5. Коваль С. М., Резнік Л. А., Божко В. В., Замазій А. Є. Взаємозв'язок гіперурікемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 6. — С. 23-28.
6. Кондаков И. К., Коваль С. Н., Снегурская И. А., Гальчинская В. Ю. К проблеме патогенеза метаболического синдрома. Жировая ткань и маркеры острой фазы воспаления // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 3. — С. 39-43.
7. Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Ред. Р. В. Богатирьова, В. М. Коваленко. — К., 2012. — 117 с.
8. Нефедова Ж. В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2007. — 35 с.
9. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / Ред. В. Г. Майданник, В. Ф. Москаленко. — К., 2006. — 389 с.
10. Перова Н. В. Липиды и липопротеиды плазмы крови. Метаболизм липидов и липопротеидов. Вторичные нарушения липидного обмена. Рекомендации по лечению [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6376>.
11. Рудіченко В. М. Гіперурікемія, подагра та метаболічний синдром — значимі фактори в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) // Наук. вісник Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. — 2009. — № 2. — С. 180-187.

12. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2008. — № 4. — С. 315-319.
13. Щербакова М. Ю., Синицын П. А., Петряйкина Е. Е. Метаболический синдром — взгляд педиатра // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — С. 40-42.
14. Bassuk S. S., Rifai N., Ridker P. M. High-sensitivity C-reactive protein. Clinical importance // Curr. Probl. Cardiol. — 2004. — 29. — P. 439-493.
15. Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension // J. Hum. Hypertens. — 2005. — 19. — P. 149-154.
16. Cheung B. M., Wat N. M., Man Y. B. Relationship between the metabolic syndrome and the development of hypertension in the Hong Kong cardiovascular risk factor prevalence study-2 (CRISPS2) // Amer. J. Hypertens. — 2008. — 21, № 1. — P. 17-22.
17. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — 340, № 8828. — P. 1111-1115.
18. Corry D. B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // J. Hypertens. — 2008. — 26. — P. 269-275.
19. Cui Y., Blumenthal R. S., Flaws J. A. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality // Arch. Intern. Med. — 2001. — 161. — P. 1413-1419.
20. Ferrera L. A., Cardoni O., Mancini M., Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio study // J. Hum. Hypertens. — 2007. — 21. — P. 795-801.
21. Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. M., Castelli W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up of participants of the Framingham Heart Study // Circulation. — 1983. — 67. — P. 968-977.
22. Khosla U. M., Zharikov S., Finch J. L. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // Kidney Int. — 2005. — 67. — P. 1739-1742.
23. Koh K. K., Sakuma I., Quon M. J. Role of renin-angiotensin system blockades in reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction // Hypertension. — 2010. — 56. — P. e169. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161869.
24. Marciano M., Solano L., Pontiles M. Hyperlipidemia and hyperglycemia prevalence in obese children: increased risk of cardiovascular disease? // Nutr. Hosp. — 2006. — 21, № 4. — P. 474-483.
25. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — 28, № 7. — P. 412-419.
26. Netea M. G., Kullberg B. J., Blik W. I. The role hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice // Blood. — 1997. — 89. — P. 577-582.
27. Reaven G. M. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome // Diabetes Care. — 2004. — 27. — P. 1011-1012.
28. Salles G. F., Fiszman R., Claudia R. L. et al. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension // Hypertens. — 2007. — 50. — P. 723-728.
29. Sesso H. D., Lu Wang A., D'Agostino R. B. et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing of hypertension in women // Hypertension. — 2007. — 49. — P. 304-310.
30. Winer J. C., Zern T. L., Taksali S. E. et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2006. — 91. — P. 4415-4423.

Одержано 5.09.2013

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И РАЗНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Н. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Е. Н. Носова, И. М. Яковлева, В. В. Никонова, И. Н. Бессонова

Государственное учреждение "Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины",
61153 Харьков

На основании данных обследования 282 подростков с артериальной гипертензией (АГ) было установлено, что по мере нарастания у них индекса массы тела увеличивается глубина и частота нарушений функции эндотелия (в пробах эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации), которые тесно коррелируют с нарушениями липидного спектра крови, углеводного и пуринового обмена, а также сопровождаются повышением уровня эндотелина-1 и факторов воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-6, ФНО- α), а также микроальбуминурией. Полученные результаты являются обоснованием целесообразности выделения среди подростков с АГ лиц, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и лечении под контролем метаболизма липидов, углеводов и пуринов.

**METABOLIC DISORDERS IN THE FORMATION OF ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
AND VARYING BODY MASS**

N. M. Korenev, L. F. Bogmat, E. N. Nosova, I. M. Yakovleva, V. V. Nikonova, I. N. Bessonova

State institution "Institute of Children and Adolescent Health Care NAMS Ukraine", 61153 Kharkiv

The results of survey of 282 adolescents with arterial hypertension showed that with the increase of body mass index there was an increase in the depth and frequency of endothelial dysfunction (in trials of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation), which closely correlated with disorders in the blood lipid profile, carbohydrate and purine metabolism. Also they are accompanied by increased levels of endothelin-1 and inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, TNF- α), and microalbuminuria. The above results can be used to substantiate the need for differentiating among the hypertensive adolescents of subjects who require more intensive monitoring and treatment, including control of lipid, carbohydrate, and purine metabolism.