

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ОЖИРІННІ

Леженко Г. О., Гладун К. В.

Запорізький державний медичний університет
lezenko@yandex.ru

За даними USAID (2010), Україна посідає 25-е місце з 28 країн Європи та Євразії за тривалістю життя, а головними причинами, що призводять до смерті є ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні захворювання. Якщо врахувати «очікувану тривалість здорового життя», середнє число років, протягом яких людина може жити в «доброму здоров'ї», то показники по Україні також невтішні; їх можна порівняти у цьому регіоні лише з Росією [1]. На сьогодні все більш актуальною для практичної медицини стає проблема ожиріння завдяки вираженій тенденції до збільшення числа осіб з надлишковою масою тіла. Ця тенденція була виявлена в дослідженнях NHANES I-III (National Health And Nutrition Examination Survey I-III) та отримала підтвердження в дослідженні EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events III). Отримані дані свідчать, що найближчим часом ожиріння може стати провідним чинником ризику серцево-судинних ускладнень та смертності. Останніми роками набуває актуальності проблема визначення чинників, що сприяють розвитку і прогресуванню артеріальної гіпертензії (АГ) у дітей з ожирінням. Завдяки результатам досліджень останніх десятиліть жирову тканину стали розглядати не лише як орган ендокринної регуляції енергетичного балансу, але і як сполучну ланку між формуванням метаболічних порушень і серцево-судинною патологією [2, 3].

Встановлено, що у підтримці інсулінорезистентності при ожирінні бере участь резистин, який секретують адипоцити та ендокринні клітини шлунково-кишкового тракту, та який виступає антагоністом інсуліну [4, 5]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію і проліферації клітин гладенької мускулатури судин дає можливість розглядати його як маркер або навіть етіологічний чинник розвитку судинних захворювань. Значний інтерес дослідників викликає васпін — серпін, який синтезується адипоцитами вісцеральної жирової тканини. Він підвищує толерантність до глюкози та чутливість тканин до інсуліну, а також нормалізує експресію генів, активація яких сприяє розвитку інсулінорезистентності [3]. Остеопонтин — секреторний сіалопротеїн, роль якого в патогенезі серцево-судинних захворювань також активно обговорюється вченими всього світу. Вже доведено його участь не тільки в процесах реконструкції кісткової тканини, але й в запальних процесах з посиленням жорсткості судинної стінки, в процесі кальцифікації атероми [6], у змінах інтерстицію в постінфарктний період [7]. Дослідження *in vivo* демонструють підвищення експресії остеопонтину гладком'язовими клітинами при їх стимуляції ангіотензином II і довготривалій інфузії катехоламінів під час моделювання лабільного підвищення артеріального тиску (АТ) у піддослідних тварин [8]. Результатами доплерографічного дослідження було

доведено взаємозв'язок між підвищеним вмістом остеопонтину сироватки крові у людини і формуванням діастолічної дисфункції, асоційованої з артеріальною гіпертензією [9]. Таким чином, остеопонтин розглядають як маркер патологічного серцево-судинного ремоделювання [10]. Багато аспектів цієї про-

блеми висвітлюються як кардіологами, так і ендокринологами, однак вона ще далека від свого розв'язання.

Метою нашої роботи було визначення ролі васпіну, остеопонтину і резистину у формуванні артеріальної гіпертензії у дітей підліткового віку з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети нами було обстежено 79 дітей з ожирінням або нормальною вагою (середній вік — $13,96 \pm 0,35$ років). Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), отриманий результат оцінювали за критеріями оцінки маси тіла, рекомендованими ВООЗ (1997).

На початку дослідження всім обстеженим проводилося вимірювання АТ в амбулаторних умовах. Підвищення саме «офісного тиску» в дитячому віці є прогностично несприятливим маркером розвитку АГ в майбутньому [11]. Надалі всім дітям було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою приладу АВРМ-04 («Meditech Ltd.», Угорщина), в якому було використано осцилометричний метод вимірювання АТ. Добове моніторування АТ давало можливість вимірювати середні і максимальні показники систолічного (систАТ), діастолічного (діастАТ), середнього гемодинамічного (САТ) і пульсового (ПАТ) артеріального тиску протягом доби, в активний і пасивний періоди. Крім того, проводилося вивчення добового індексу (ДІ) і індексу часу (HIdx) систолічного і діастолічного АТ. Первинна обробка даних проводилася за допомогою MediBase 1.42R («Meditech Ltd.», Угорщина). Як нормативні для оцінки даних ДМАТ у дітей застосовувалися середні значення АТ, визначені M. Soergel et al. [12].

За результатами проведеного в амбулаторних умовах вимірювання АТ рутинним методом з визначенням рівня «офісного» АТ, діти були розділені на дві групи спостереження. У групу 1 увійшли 20 підлі-

тків з ожирінням і підвищенням «офісного» АТ вище 95 перцентилі згідно віку, зросту та статі. Групу 2 склали 34 хворих на ожиріння з нормативними для даного віку, зросту і статі показниками АТ. Контрольну групу склали 25 практично здорових дітей, які мали оптимальну вагу ($\text{ІМТ} = 20,41 \pm 0,9 \text{ кг}/\text{м}^2$).

Для визначення рівня васпіну ($\text{нг}/\text{мл}$) у сироватці крові використовували кількісний метод конкурентного імуноферментного аналізу *in vitro* EIA-VAP-1 (RayBioTech, Бельгія). За допомогою кількісного методу конкурентного імуноферментного аналізу *in vitro* Human Resistin ELISA RD191016100, (BioVendor, Чеська Республіка) в сироватці крові визначали рівень резистину ($\text{нг}/\text{мл}$). Вміст остеопонтину ($\text{нг}/\text{мл}$) в сироватці крові обстежуваних дітей визначали за допомогою кількісного методу конкурентного імуноферментного аналізу *in vitro* (ENZO LIFE SCIENCE AG, Швейцарія). Визначення концентрації васпіну, остеопонтину та резистину проводили в ранкові години натще.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методиками варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Excel, STATISTICA 6.0 з визначенням середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення та помилок середніх; коефіцієнта парної кореляції Пірсона, його значення за *t* критерієм з 95 % рівнем достовірності ($p < 0,05$). Для оцінки відмінностей показників в групах, що порівнювались, використовувався *t*-критерій Стьюдента. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження представлені в табл. 1. У дітей з ожирінням і підвищеним рівнем «офісного» АТ було виявлено статистично значуще підвищення показників середнього систАТ, діастАТ та ПАТ за добу, день, ніч, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), що вказує на пресорну дію на органи-мішені і є індикатором формування ригідності судин великого калібру. На цьому тлі спостерігалися зміни добового коливання систАТ у 15 (75%) обстежених з групи 1 в бік недостатнього його зниження в пасивний період («non-dippers»). В групі 2 недостатнє нічне зниження систАТ встановлено у 24 (70,5%) підлітків. Такі зміни виступали свідченням нестабільного перебігу АГ і високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Важливим показником, який характеризував перебіг АГ у дітей з ожирінням, виступав індекс часу систАТ (HIdx систАТ), який відображає частку часу, протягом якого АТ був високим.

Встановлено, що у хворих з ожирінням, яке супроводжувалося підвищенням «офісного» АТ, цей індекс перевищував показники контрольної групи більш ніж у 7 разів. Близько 12% дітей з ожирінням і нормотонією на етапі вимірювання «офісного» тиску при ДМАТ також мали підвищення показників добового навантаження тиском.

У процесі подальшої роботи нами було досліджено вміст васпіну, остеопонтину і резистину в сироватці крові дітей з ожирінням. Результати проведеного дослідження наведено в табл. 2.

Для дітей з ожирінням, у яких було зареєстровано підвищення артеріального тиску (група 1), характерною рисою було статистично значуще підвищення вмісту в сироватці крові таких адипоцитокінів, як васпін і резистин ($p < 0,01$). У той же час, серед пацієнтів з нормативним артеріальним тиском (група 2) вміст зазначених цитокінів знаходився в межах вікової норми ($p > 0,05$).

Т а б л и ц я 1

Стандартні показники артеріального тиску у обстежених підлітків за результатами добового моніторингування ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 34)	Контроль (n = 25)
Сер. сист. АТ, мм рт. ст.	129,82 ± 2,3*†	118,48 ± 1,5*	111,78 ± 2,2
Сер. діаст. АТ, мм рт. ст.	69,45 ± 1,6*†	64,0 ± 0,89	63,22 ± 1,3
Сер. ПАТ, мм рт. ст.	60,41 ± 2,1*†	54,48 ± 1,5*	48,33 ± 1,8
Сер. САТ, мм рт. ст.	87,0 ± 1,5*	85,6 ± 3,2	80,08 ± 1,5
Макс. сист. АТ, мм рт. ст.	148,25 ± 5,3	145,8 ± 2,1*	135,88 ± 3,8
Макс. діаст. АТ, мм рт. ст.	102,5 ± 6,6	89,6 ± 4,4	89,0 ± 5,0
Макс. САТ, мм рт. ст.	115,0 ± 5,4	106,8 ± 3,3	103,25 ± 4,4
Макс. ПАТ, мм рт. ст.	76,75 ± 6,0	72,4 ± 3,1	67,0 ± 3,8
Сист. АТ день, мм рт. ст.	132,3 ± 2,3*†	121,62 ± 1,7	121,44 ± 4,3
Діаст. АТ день, мм рт. ст.	72,04 ± 1,7	68,1 ± 1,06	69,33 ± 2,75
Сист. АТ ніч, мм рт. ст.	123,22 ± 1,9†	113,38 ± 2,04	111,89 ± 5,4
Діаст. АТ ніч, мм рт. ст.	61,87 ± 1,6	59,95 ± 1,3	58,22 ± 3,4
ДІ сист. АТ, %	6,86 ± 1,2*	6,7 ± 1,2*	10,71 ± 0,9
ДІ діаст. АТ, %	13,36 ± 2,2	12,52 ± 1,6	16,44 ± 2,3
HIdx сист. АТ, %	35,41 ± 5,2*†	14,43 ± 2,8*	4,67 ± 2,6
HIdx діаст. АТ, %	8,36 ± 2,07*	1,29 ± 0,5	1,89 ± 0,6

П р и м і т к а. * — статистично значущі відмінності з контрольною групою ($p < 0,05$);
† — статистично значущі відмінності з групою 2 ($p < 0,05$).

З метою виявлення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками було проведено аналіз кореляційних матриць. Встановлено наявність позитивного взаємозв'язку між концентрацією вазпіну в сироватці крові дітей з надмірною вагою і показниками, що характеризували АТ, а саме: середнім систАТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), середнім ПАТ ($r = 0,75$; $p < 0,05$), максимальним середнім АТ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), максимальним діастАТ ($r = 0,51$; $p < 0,05$) і максимальним ПАТ ($r = 0,71$; $p < 0,05$). Отримані результати можна пояснити можливою активацією у цих підлітків процесів формування інсулінорезистентності, що підтверджувалося статистично значущою по-

зитивною залежністю концентрації вазпіну від рівня глюкози після проведення глюкозотолерантний тесту ($r = 0,35$; $p < 0,05$), як показано іншими дослідниками [2]. Прямий кореляційний позитивний зв'язок вмісту вазпіну було встановлено також з максимальним пульсовим АТ (maxПАТ) обстежених ($r = 0,34$, $p < 0,05$), підвищення якого, як відомо, є негативним прогностичним критерієм відносно серцево-судинних подій для хворих АГ і пов'язаний зі збільшенням, перш за все, систолічної складової [13]. У контрольній групі залежності між показниками ДМАТ і рівнем вазпіну сироватки крові встановлено не було.

При аналізі кореляційних зв'язків між

Т а б л и ц я 2

Вміст вазпіну, остеопонтину і резистину в сироватці крові обстежених дітей ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Група 1 (n = 20)	Група 2 (n = 34)	Контроль (n = 25)
Вазпін, нг/мл	1352,8 ± 38,1*	1152,31 ± 109,6	1026,9 ± 140,2
Остеопонтин, нг/мл	24,43 ± 1,6*†	9,48 ± 1,0	8,49 ± 2,3
Резистин, нг/мл	4,42 ± 0,5*	3,55 ± 0,6*	2,54 ± 0,4

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

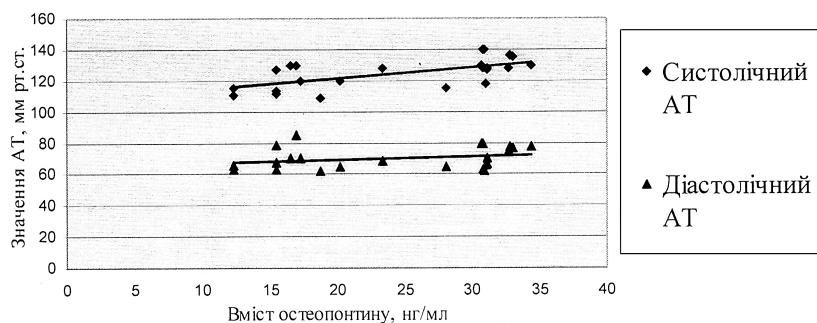


Рис. 1. Кореляційне поле залежності вмісту остеопонтину сироватки крові від середньодобового АТ у підлітків 1 групи.

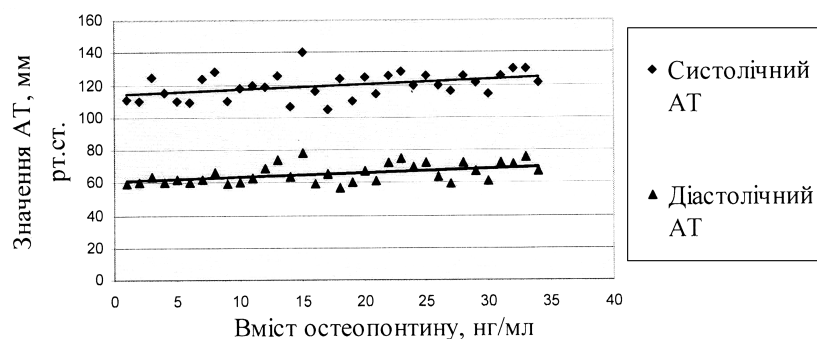


Рис. 2. Кореляційне поле залежності вмісту остеопонтину сироватки крові від середньодобового АТ у підлітків 2 групи.

вмістом резистину і показниками ДМАТ нами було зареєстровано позитивний взаємозв'язок між його рівнем та максимальним САТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$) і максимальним ПАТ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), а також рівнем глюкози натще ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Це свідчило про наявність залежності процесів формування АГ від підвищення секреції резистину жировою тканиною [8, 14, 15]. Таким чином, підвищення вмісту в сироватці крові васпіну і резистину, на наш погляд, відображало процеси формування АГ, в першу чергу за рахунок розвитку стійких метаболічних порушень.

Аналіз отриманих показників показав, що у підлітків з ожирінням і АГ (група 1) відбувалося статистично значуще ($p < 0,05$), більш ніж триразове, збільшення рівня остеопонтину в порівнянні з контролем (табл. 2) і більш ніж в 2,5 рази в порівнянні з групою 2 ($p < 0,05$). Тобто, у підлітків при ожирінні, ускладненому АГ, вміст остеопонтину в сироватці крові підвищується вже в дебюті розвитку АГ, до початку формування таких життєво небезпе-

чних станів, як серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія і таке інше. Це дозволяє розглядати підвищення вмісту остеопонтину як предиктор формування гіпертензії вже на цьому віковому етапі. На користь висловленого свідчить кореляційне поле залежності вмісту остеопонтину сироватки крові у підлітків, хворих на ожиріння, від показників АТ, яке демонструвало їх позитивний взаємозв'язок ($p < 0,05$) (рис. 1).

В той же час в групі підлітків з ожирінням, де значення АТ не перевищували нормативних (рис. 2), також спостерігалася позитивна взаємозалежність цих показників.

Таким чином, отримані дані стали підтвердженням висловленої нами теорії про роль остеопонтину як предиктора формування АГ у дітей з ожирінням. Використання методик визначення рівнів васпіну, остеопонтину і резистину в комплексі з добовим моніторингом артеріального тиску дозволить покращити діагностику і прогнозування формування можливих ускладнень ожиріння, до яких належить вторинна артеріальна гіпертензія.

ВИСНОВКИ

1. Підвищення в сироватці крові дітей, хворих на ожиріння рівнів васпіну і резистину відображає процес формування у них артеріальної гіпертензії, в першу чергу за рахунок розвитку стійких метаболічних порушень.
2. Для дітей, які страждають на ожирін-

ня, асоційоване із артеріальною гіпертензією, притаманним є підвищення рівнів остеопонтину в сироватці крові. Це дозволяє розглядати остеопонтин як предиктор розвитку артеріальної гіпертензії у дітей з ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tarantino L, Chankova S, Pribl E, et al. Analiz systemy ohorony zdorov'ya Ukrainy, Betesda, Abt Associates Inc, 2011:179 p.
2. Ernst ND, Obarzanek E, Clark MB, et al. *J Am Diet Assoc* 1997; 97:47.
3. Hida K, Waga J, Eguchi J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (30):10610-10615.
4. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, et al. *Diabetes* 1998; 47:98-103.
5. Pischon T. *Dis Markers* 2009; 26 (5-6):247-263.
6. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino SrRB, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 12:754-762.
7. Berezin AE, Samura TA, Berezina TA, et al. *Ukr Med Chasopys* 2012; 88(2):73-79.
8. De Blois D, Lombardi DM, Su EJ, et al. *Hypertension* 1996; 28:1055-1063.
9. Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(7):2792-2795.
10. Berezin AE, Panasenko TA, Koretskaya EYu. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2010; 4:98-102.
11. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, et al. *Pediatrics* 2007; 119(2):237-246.
12. Soergel M, Kruschstein M, Busch C, et al. *J Pediatr* 1997; 130:178-184.

13. Krylov AA. *Klin Med* 2000; 1:56-58.

15. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(1):64-68.

14. Yarmysh NV, Kravchenko NA, Voytenko EI. *Probl Endokr Patol* 2010; 3:110-121.

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ОЖИРІННІ

Леженко Г. О., Гладун К. В.

Запорізький державний медичний університет
lezenko@yandex.ru

Досліджено показники добового моніторингу артеріального тиску у підлітків з ожирінням в залежності від показників «офісного» АТ. Показано, що у підлітків з ожирінням підвищення показників добового моніторингу артеріального тиску супроводжується підвищенням вмісту васпіну, резистину та остеопонтину в сироватці крові.

К л ю ч о в і с л о в а: підлітки, ожиріння, артеріальна гіпертензія, васпін, резистин, остео-понтин.

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Леженко Г. А., Гладун Е. В.

Запорожский государственный медицинский университет
lezenko@yandex.ru

Изучены показатели мониторинга артериального давления у подростков с ожирением в зависимости от показателей «офисного» артериального давления. Показано, что у подростков с ожирением повышение показателей суточного мониторинга артериального давления сопровождается повышением содержания васпина, резистина и остеопонтинина в сыворотке крови.

К л ю ч е в ы е с л о в а: подростки, ожирение, артериальная гипертензия, васпин, резистин, остеопонтин.

THE ROLE OF HUMORAL FACTORS IN FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN OBESE

G. A. Lezhenko, K. V. Gladun

Zaporizhzhya State Medical University
lezenko@yandex.ru

It was studied performance monitoring of blood pressure in obese adolescents according to that of the "office" blood pressure. It was shown that adolescents with obesity indicators increase ambulatory blood pressure monitoring and associated with increased vaspin, resistin and osteopontin in the blood serum.

K e y w o r d s: adolescents, obesity, arterial hypertension, vaspin, resistin, osteopontin.