

И.Г. Морено^{1,2}, Е.В. Неудахин^{1,3}, С.В. Иванова³, Е.Н. Гурьева²

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РАЗВИТИИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, ³НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ, РФ

I.G. Moreno^{1,2}, E.V. Neudahin^{1,3}, S.V. Ivanova³, E.N. Gureva²

AUTONOMIC AND HORMONAL-METABOLIC DISORDERS ROLE IN PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY

¹Pirogov Russian National Research Medical University, ²G.N. Speranskii Municipal Children Hospital № 9, ³Scientific Practical Center of Medical Care for Children, Moscow, Russia

С целью оценки влияния вегетативных и гормонально-метаболических расстройств на развитие первичной артериальной гипертензии (ПАГ) у детей с ожирением проведено обследование 150 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Из них у 101 ребенка (65 – с ожирением, 36 – без ожирения) диагностирована ПАГ (лабильная и стабильная стадии). Группу сравнения составили 18 детей с ПАГ без ожирения, контрольную группу – 31 ребенок без ожирения и ПАГ. Установлено, что при развитии ПАГ, как при лабильной, так и при стабильной стадиях, ведущую роль играет гиперсимпатикотония, особенно выраженная при стабильной стадии ПАГ у детей без ожирения. У детей с ожирением в патогенезе ПАГ усиливается значимость гормонально-метаболических нарушений, о чем свидетельствует более активная продукция при стабильной стадии ПАГ у детей с ожирением катехоламинов, глюкокортикоидов, С-пептида, инсулина, гормонов щитовидной железы, нарастающая инсулинорезистентность. Доказана эргонтическая взаимосвязь вегетативных и эндокринных параметров с показателями митохондриальных ферментов. При развитии ПАГ отмечается фазовый характер изменений адапционно-компенсаторных реакций на разных иерархических уровнях организма.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, эндокринная система, первичная артериальная гипертензия, ожирение, митохондриальные ферменты, фазы адаптации, дети и подростки.

To assess impact of vegetative and hormonal-metabolic disorders on development primary arterial hypertension (PAH) in obese children 150 children and adolescents aged from 10 to 15 years were examined. PAH (labile and stable stage) was diagnosed in 101 children (65 – obese, 36 – non-obese). The comparison group consisted of 18 children with PAH without obesity, the control group – of 31 children without obesity and PAH. It was found that for PAH development, in both labile and stable stages, hypersympathicotonia plays a leading role, especially severe in stable hypertension stage in children without obesity. In children with obesity in PAH pathogenesis enhances importance of hormonal and metabolic disorders, as evidenced by more active production of catecholamines, glucocorticoids, C-peptide, insulin, thyroid hormones and increasing insulin resistance in children with obesity in a stable PAH stage. The study proved correlation of autonomic and endocrine parameters with indicators of mitochondrial enzymes. Development of PAH relates with phasic changes of adaptive-compensatory reactions at different hierarchical levels of the organism.

Keywords: vegetative nervous system, the endocrine system, primary arterial hypertension, obesity, mitochondrial enzymes, adaptation phases, children and adolescents.

Контактная информация:

Морено Илья Геннадьевич – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 259-57-36, E-mail: moreno_ilya@mail.ru
Статья поступила 4.04.16, принята к печати 19.05.16.

Contact Information:

Moreno Ilya Gennadievich – Ph.D., Associate Professor, Hospital Pediatrics Department named after V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 259-57-36, E-mail: moreno_ilya@mail.ru
Received on Apr. 4, 2016, submitted for publication on May 19, 2016.

Среди неинфекционных заболеваний наиболее социально значимыми в экономически развитых странах признаются сердечно-сосудистые, в первую очередь ишемическая и гипертоническая болезни («болезни цивилизации»). Истоки гипертонической болезни у взрослых в большинстве случаев находятся в детском возрасте [1]. По данным популяционных исследований, артериальная гипертензия (АГ) в России зафиксирована у $\frac{1}{3}$ взрослого населения, а среди детей и подростков в зависимости от возраста у 2,4–18% [2]. В последние годы отмечается заметное увеличение ее распространенности. Так, по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г., заболеваемость АГ среди детей увеличилась в 11 раз (с 2,4 до 26,2 на 100 000 детей), среди подростков – в 3 раза (с 58,1 до 157 на 100 000 подростков). При этом учитывались все формы АГ. В настоящее время различают первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) АГ.

У детей грудного, раннего и дошкольного возрастов первичная АГ не встречается. В школьном возрасте с годами уменьшается частота вторичной АГ и увеличивается частота первичной АГ. Особенно отчетливо это наблюдается в подростковом периоде, когда наступает нейроэндокринная перестройка организма и усиливаются вегетативные расстройства. В дальнейшем в большинстве случаев артериальное давление (АД) нормализуется, но у 17–26% АГ прогрессирует, что приводит к формированию гипертонической болезни у взрослых [3]. Прогрессирующая АГ может осложниться повреждением органов-мишеней (сердца, кровеносных сосудов, головного мозга, почек). Чтобы это происходило как можно реже, необходимо как можно раньше, еще в детском возрасте, выявлять факторы риска развития АГ.

У детей и подростков повышение АД в большинстве случаев является обратимым, связанным с нарушением нейровегетативных регулирующих влияний [4]. Значения АД в подростковом периоде – крайне вариабельные показатели. Возможен кратковременный подъем АД на фоне психоэмоционального напряжения, обусловленного процедурой его измерения. Это состояние рассматривается как феномен «гипертензия на белый халат». Повышенная эмоциональная чувствительность может привести к развитию синдрома дезадаптации, реализующегося через высшие центры вегетативной и нейроэндокринной регуляции, гипоталамус. Гипоталамус вместе с нейрочувствительным и эмоциональным комплексом – лимбической системой образует надсегментарный отдел вегетативной нервной системы (ВНС), связанный с высшими корковыми представительствами, регулирующими двигательную, эмоциональную, мыслительную деятельность человека. Надсегментарный отдел находится в альтернативном взаимодействии с сегментарным отделом ВНС. При возбуждении данное взаимодействие приводит к каскаду реакций: к активации симпатического отдела ВНС

(в свою очередь, альтернативно взаимодействующего с парасимпатическим отделом), к стимуляции гуморальных систем, к повышению реактивности сердечно-сосудистой системы [5].

По данным Н.В. Печниковой [6], у подростков с первичной АГ (ПАГ) в большинстве случаев (58%) определяется гиперсимпатикотония, а в 42% на фоне гиперсимпатикотонии – гиперваготония. Повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС отмечается в основном у подростков с избыточной массой тела. Более высокие значения АД, более выраженные признаки атерогенных нарушений зафиксированы у подростков с преобладанием активности симпатoadrenalовой системы. Обнаруженный характер вегетативных изменений при ПАГ у подростков свидетельствует, по мнению автора, о стадийности этих изменений. На первых этапах развития синдрома вегетативной дисфункции, в соответствии с закономерностями функционирования автономной нервной системы, усиление активности одного из ее отделов сопровождается компенсаторным напряжением другого, что рассматривается как состояние альтернативной компенсации. При нарастании вегетативных расстройств в результате истощения энергетических и метаболических ресурсов может наступить состояние недостаточного усиления или истощение альтернативного отдела, которое обозначается как стадия альтернативной астении.

В настоящее время показано, что активация симпатической нервной системы может быть причиной развития многочисленных метаболических нарушений, в т.ч. таких как оксидативный стресс, инсулинорезистентность, гиперлипидемия и др. [7–11]. Сообщается об участии симпатической нервной системы в развитии АГ у людей с ожирением, о взаимосвязи уровня инсулина с величиной АД [12].

Симпатическая нервная система способствует развитию периферической инсулинорезистентности, тогда как гиперинсулинемия оказывает рестимулирующее действие на симпатическую нервную систему, замыкая порочный круг формирования метаболического синдрома [11, 13, 14].

Другим, не менее важным, эндогенным фактором, способствующим развитию АГ, является ожирение. В последние годы отмечается неуклонный рост ожирения не только среди взрослых, но и среди детей. В настоящее время распространенность ожирения среди детей в 10 раз выше, чем в 1970-х годах [15]. По данным Фрамингемского исследования, у большинства мужчин и женщин повышение АД ассоциировано с ожирением: на каждые 4,5 кг массы тела систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [16].

Данные о характере взаимосвязи между АГ и ожирением до сих пор достаточно противоречивы. Дислипидемия, обычно связанная с ожирением, всегда сопровождается нарушениями углеводного обмена, сочетание которых с АГ является общепризнанным фактом [17, 18].

Отмеченные метаболические сдвиги у детей с ожирением лежат в основе развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, выраженность которых прогрессирует с увеличением массы тела [19].

Длительное существование инсулинорезистентности и гиперинсулинемии обуславливает прогрессирование АГ [20, 21] за счет усиления реабсорбции натрия и увеличения антидиуретического эффекта [22]. Инсулин стимулирует симпатическую нервную систему и повышает продукцию катехоламинов [23, 24]. Кроме того, он усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток. Инсулинзависимый трансмембранный ионный транспорт обеспечивает поддержание концентрации Na^+ в эндотелии [22]. Эти изменения осуществляются за счет повышения активности Na-K - и Ca-Mg-ATP аз, контролируемых инсулином. Под влиянием этого гормона увеличивается содержание внутриклеточного натрия и кальция, повышается чувствительность стенок сосудов к норадреналину и к ангиотензину II [25]. Кроме того, через симпатические нервные пути инсулин вызывает стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что вызывает задержку Na^+ и воды, пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, гипертрофию кардиомиоцитов, изменение синтеза эндотелина в стенке сосуда. Это приводит к системной артериальной и венозной вазоконстрикции [26, 27].

Таким образом, сочетание АГ с метаболическими изменениями — не простое, механическое объединение, а закономерная взаимосвязь целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне, основой которых являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [21, 28–30].

С другой стороны, в результате проведенного Фрамингемского исследования [16] было установлено, что развитие АГ предшествовало развитию ожирения. Данный факт свидетельствует о том, что до определенного момента уровень симпатической стимуляции остается достаточным для борьбы с избыточными отложениями жира.

Цель настоящего исследования: углубление представлений о роли вегетативных расстройств и гормонально-метаболических изменений в развитии АГ у детей и подростков с ожирением.

Материалы и методы исследования

Обследованы 150 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Из них у 53 детей определялась лабильная стадия ПАГ (у 35 — с ожирением, у 18 — без него); у 48 — стабильная стадия ПАГ (у 30 — с ожирением, у 18 — без него). С ожирением без ПАГ было 18 детей (группа сравнения). Контрольная группа состояла из 31 ребенка без ожирения и АГ, но с признаками синдрома вегетативной дистонии.

У детей, помимо общепринятых лабораторно-клинических параметров и традиционных биохимических показателей, оценивали данные исследования липидограммы крови, перорального глюкозотолерантного теста с уровнями инсулина и С-пептида, гликемического и гормонального (гормоны щитовидной железы: ТТГ, T_3 , T_4 ; кортизол, адреналин, норадреналин, ДОФА, дофамин, ванилилминдальная кислота — ВМК, гомованилиновая кислота — ГВК, 17-кортикостероиды — 17-КС) профилей, ЭКГ, кардиоинтервалограммы (КИГ), клиноортостатической пробы, суточного мониторирования АД (СМАД), ЭХОКГ. Кроме этого проводили цитохимический анализ активности некоторых митохондриальных энзимов лимфоцитов периферической крови: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) методом Пирса (1957) в модификации Р.П. Нарциссова (1986) с последующей визуальной морфометрией.

При оценке показателей КИГ, характеризующих состояние ВНС, состояние тонуса симпатического и парасимпатического ее отделов, мы выделяли фазы напряженной адаптации (ФНА), относительной компенсации (ФОК) и декомпенсации (ФД). Для ФНА характерно одинаковое повышение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, для ФОК при высокой активности симпатического отдела — недостаточное компенсаторное повышение парасимпатического, для ФД на фоне повышения симпатического отдела — снижение парасимпатического [31].

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». Учитывая, что все данные имели распределения, отличные от нормального, вычисления средних значений представлены в виде медианы (Me) и интерквартильной широты (IQR). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При анализе различий значений нескольких независимых выборок для переменных порядковых (ранжируемых) шкал был использован критерий Краскела–Уоллеса, с последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проверки наличия взаимосвязей между полученными данными в исследуемых группах использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Оценка вегетативного гомеостаза с выделением фаз адаптации у наблюдаемых детей проводилась в зависимости от варианта ПАГ и наличия или отсутствия у детей ожирения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у детей с ПАГ чаще отмечалась ФД, особенно выраженная при стабильной стадии, что связано с некомпенсированной гиперсимпатикотонией. Это подчеркивает важную роль в развитии ПАГ гиперсимпатикотонического компонента. Обращает на себя внимание достаточно частое (24%) определение ФНА при стабильной ПАГ у детей с ожирением. По нашему мнению, это связано с усилением у этих детей эндокринных механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, т.е. с эндокринной «подпиткой».

Учитывая тесную связь между уровнем

Таблица 1

Фазы адаптации ВНС у детей с ПАГ по данным КИГ

Фазы адаптации	Лабильная ПАГ, % случаев	Стабильная ПАГ	
		у детей без ожирения, % случаев	у детей с ожирением, % случаев
ФНА	16	0	24
ФОК	20	30	6
ФД	64	70	70

Таблица 2

Показатели катехоламинов, их предшественников и метаболитов в суточной моче у детей с ПАГ

Показатели	Стадии ПАГ			Нормальные значения
	лабильная (n=11)	стабильная у детей без ожирения (n=11)	стабильная у детей с ожирением (n=11)	
Диоксифенилаланин (ДОФА), нмоль/с	333,9±6	371±6,1***	393±6,5*** °	7,4–804,4
Дофамин, нмоль/с	680,4±8,5	913±9,6***	982,5±10,3*** °°°	121,4–2445,2
Норадреналин, нмоль/с	148±4	147,2±3,8	274,1±5,4*** °°°	0–481
Адреналин, нмоль/с	77,5±3	47,2±2,1***	82,1±3°°°	2,7–188,4
Гомованилиновая кислота, мкмоль/с	16,3±1,3	16,3±1,2	17,1±1,3	1,52–26,3
Ванилилминдальная кислота, мкмоль/с	15,5±1,3	11,5±1*	18,6±1,4°°°	2,7–37,7
17-кетостероиды, мкмоль/с	28,2±1,7	33,4±1,8*	36,8±1,3*** °	17,3–39

Здесь и в табл. 3: достоверность различий между лабильной и стабильной стадиями ПАГ: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; достоверность различий между стабильной стадией ПАГ у детей без ожирения и стабильной стадией у детей с ожирением: °p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001.

Таблица 3

Уровни кортизола в крови у детей с ПАГ

Показатели	Стадии ПАГ			Нормальные значения
	лабильная (n=11)	стабильная у детей без ожирения (n=11)	стабильная у детей с ожирением (n=11)	
Кортизол крови, нмоль/л	452,5±7	656,2±8,1***	830,7±9,4*** °°°	250–720

Таблица 4

Показатели С-пептида, ИРИ, индекса инсулинорезистентности (ИИР) у детей с ожирением при наличии и отсутствии ПАГ

Показатели	Дети с ожирением и стабильной ПАГ (n=25)	Дети с ожирением без ПАГ (n=25)	Здоровые дети (n=10)
С-пептид, ng/ml (норма 1,1–3 ng/ml)	2,1±0,3*** °°°	1,1±0,2	0,8±0,3
ИРИ на 0-й минуте, мкЕД/мл (норма 3–25 мкЕД/мл)	56,0±1,5*** °°°	16,4±0,8***	8,0±1
ИИР, ед. (норма 1–2 ед.)	8,1±0,6*** °°°	4,1±0,4***	2,0±0,4

Здесь и в табл. 5: достоверность различия между детьми с ожирением и стабильной стадией ПАГ и детьми с ожирением без ПАГ: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; достоверность различий между детьми с ожирением и стабильной стадией ПАГ и здоровыми детьми: °p<0,05, °°p<0,01, °°°p<0,001.

АД и функциональной активностью как коркового, так и мозгового слоя надпочечников, у детей с различными стадиями ПАГ прово-

дили определение содержания в суточной моче катехоламинов: адреналина, норадреналина, их предшественников (дофамина, ДОФА) и про-

дуктов их метаболизма (ВМК, ГВК), а также 17-КС. В крови определяли концентрацию кортизола.

Были сопоставлены средние уровни катехоламинов, их предшественников и метаболитов в суточной моче, а также средние значения кортизола в крови у детей с различными стадиями ПАГ (табл. 2 и 3).

В результате оценки изменений уровня катехоламинов, их предшественников и метаболитов у детей с ПАГ установлено, что уровень предшественников при стабильной стадии АГ, по сравнению с лабильной, выше. Однако содержание адреналина при стабильной стадии АГ у детей без ожирения меньше, чем при лабильной. В связи с этим можно предположить, что при стабильной стадии АГ у детей без ожирения происходит усиленное превращение дофамина и норадреналина в их метаболиты (гомованилиновую и ванилилминдальную кислоты). При развитии ожирения отмечается тенденция к увеличению образования адреналина. По-видимому, это компенсаторная реакция организма, ограничивающая прогрессирование ожирения. Такую же задачу при стабильной стадии АГ у детей с ожирением выполняет повышенная секреция кортизола. При этом «побочным эффектом» стресс-реализующих гормонов (адреналина и кортизола) является стабилизация АГ.

Учитывая результаты внутривенного глюкозолерантного теста (табл. 4), мы установили, что более высокие параметры средних значений С-пептида наблюдались при стабильной стадии ПАГ у детей с ожирением, чем у детей с ожирением без ПАГ ($p < 0,001$) и чем у практически здоровых детей ($p < 0,001$).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 0-й минуте был достоверно выше при стабильной стадии ПАГ у детей с ожирением по сравнению с детьми с ожирением без ПАГ ($p < 0,001$) и с практически здоровыми детьми ($p < 0,001$).

Пограничная инсулинорезистентность встречалась у детей с ожирением без ПАГ. Высокая инсулинорезистентность достоверно чаще определялась у детей с ожирением и ПАГ, чем у детей с ожирением без ПАГ ($p < 0,001$) и практически здоровых детей ($p < 0,001$).

Таким образом, ведущую роль в развитии стабильной стадии ПАГ играют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Можно полагать, что эти метаболические нарушения связаны с повышением активности симпатoadrenalовой системы, направленной на замедление развития ожирения.

У детей с различными стадиями ПАГ оценивали функциональную активность щитовидной железы в связи с ее важной ролью в регуляции процессов метаболизма, а также в регуляции функционирования органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой и вегетативной.



Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!



-  **Повышает энергообразование в клетках**
-  **Улучшает обмен липидов**
-  **Нормализует белковый обмен**
-  **Способствует образованию холина и ацетилхолина**



Per. № - ЛСР-006143/10

www.elkar.ru

www.pikfarma.ru


ПИК-ФАРМА

Таблица 5

Уровни гормонов щитовидной железы у детей с ПАГ

Показатели	Стадии ПАГ			Нормальные значения
	лабильная (n=24)	стабильная без ожирения (n=10)	стабильная с ожирением (n=14)	
T ₃ , нг/мл	2,4±0,3	3,0±0,6	3,0±0,5	1,2–2,6
T ₄ , нг/мл	87,2±1,9	101,0±1***	117±3*** ^{ooo}	70–150
ТТГ, мМЕ/л	2,4±0,3	3,0±0,6	2,2±0,4	0,36–4,7

Таблица 6

Активность некоторых митохондриальных ферментов при различных стадиях ПАГ у детей в зависимости от наличия или отсутствия ожирения

Показатели	Лабильная ПАГ				Стабильная ПАГ				Группа сравнения (n=18)		Группа контроля (n=31)		Норма
	без ожирения (n=18)		с ожирением (n=35)		без ожирения (n=18)		с ожирением (n=30)						
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
ЛДГ, у. е.	23,1*	17,6–28,2	21,4	16,9–26,8	23,7*	12,1–30,8	24,3*	16,9–28,2	20,3	12,8–28,2	20,6	16,8–26,4	10–17
СДГ, у. е.	21,7	19,2–25,5	21,5*	17–25,3	20,3	15,8–32,2	21,3	16,6–30,8	20,5	16,5–23,6	19,9	16,4–24,8	18,5–21,5
α-ГФДГ, у. е.	7,9	1,7–10,8	4,4*	1,3–8	6,1	2–10,8	5,4*	1,2–11,5	4,1	0,9–8,6	8,4	3,6–11,3	9–11

*Достоверность различий уровня активности ферментов у детей основной группы и группы контроля, p<0,05 (Mann–Whitney U-test).

При анализе средних значений гормонов щитовидной железы в крови (табл. 5) установлено, что уровни T₃ и T₄ были выше при стабильной стадии ПАГ, чем при лабильной. При этом наибольшие средние значения уровня T₄ определялись при стабильной ПАГ у детей с ожирением, по сравнению с детьми без ожирения (p<0,001) и детьми с лабильной стадией ПАГ (p<0,001). Средний уровень тиреотропного гормона в крови был выше при стабильной стадии ПАГ у детей без ожирения, ниже – при стабильной стадии ПАГ у детей с ожирением.

На основании полученных результатов установлена важная роль функциональной активности надпочечников и щитовидной железы в формировании различных стадий ПАГ.

При этом определены достоверно более высокие уровни в суточной моче катехоламинов (адреналина и норадреналина), их предшественников (ДОФА и дофамина), а также кортизола и T₄ в крови при стабильной стадии ПАГ, особенно у детей с ожирением.

Безусловно, при стабильной стадии ПАГ, по сравнению с лабильной, повышена функциональная активность надпочечников и щитовидной железы. Это определяет более выраженную симпатикотоническую направленность вегетативного гомеостаза.

Высокие значения кортизола в крови и 17-кетостероидов в суточной моче при стабильной ПАГ у детей с ожирением объясняют исходное симпатикотоническое состояние вегетативного гомеостаза. Кроме того, это отражает трофо-

тропную направленность общих метаболических процессов.

Таким образом, характер изменений гормонального профиля свидетельствует о том, что гормональная система играет «подпитывающую» роль для ВНС, что обеспечивает стабильное функционирование последней, поддержание постоянства внутренней среды организма.

При оценке взаимосвязи активности лейкоцитарных ферментов с основными метаболическими сдвигами при ПАГ у детей с ожирением (табл. 6) установлено, что примерно у половины детей с ПАГ определялась гиперактивация СДГ (ФНА), примерно у 1/3 – гиперактивация, сдерживаемая ее внутренним ингибированием (по нашему мнению, ФОК) и примерно у 1/5 – снижение активности (ФД). У детей группы сравнения и контрольной группы примерно в половине случаев отмечалась нормальная активность СДГ, у 1/4–1/5 – гиперактивация и у 1/4–1/5 – снижение активности СДГ.

По данным корреляционного анализа, при лабильной стадии ПАГ у детей без ожирения показатель активности СДГ коррелирует с уровнем среднего систолического АД (r=0,6; p<0,05). Это можно объяснить тем, что активность данного фермента «весьма чувствительно отражает уровень адренергической регуляции в организме» [32], благодаря чему обеспечивается повышение АД. Кроме того, у детей с ожирением показатель активности данного фермента коррелирует с концентрацией инсулина (r=-0,5; p<0,05) и С-пептида (r=-0,7; p<0,05), а также

с индексом инсулинорезистентности ($r=-0,5$; $p<0,05$) и уровнем глюкозы ($r=-0,5$; $p<0,05$) в крови. Можно предположить, что эти данные указывают на угнетение активности фермента под влиянием вагоинсулярной системы, гипергликемии. Снижение активности СДГ является одним из компонентов патогенеза инсулинорезистентности, а последняя в свою очередь – одним из факторов развития хронической сердечной недостаточности.

Полученные нами данные подтверждают точку зрения М.Н. Кондрашовой и соавт. [32], согласно которой метаболические процессы в митохондриях имеют сигнальную связь с ВНС.

У детей с ожирением значительно чаще, чем у детей контрольной группы, определялось снижение активности α -ГФДГ. Однако у детей с ПАГ по сравнению с детьми без таковой (группой сравнения) заметно чаще фиксировалась нормальная активность фермента, особенно у детей без ожирения. В некоторых случаях при ПАГ у детей с ожирением отмечалась его гиперактивация ($r=0,4$; $p<0,05$). При ПАГ у детей с ожирением отмечается отрицательная корреляция показателя активности α -ГФДГ с уровнями среднего суточного систолического АД ($r=-0,4$; $p<0,05$) и среднего суточного диастолического АД ($r=-0,4$; $p<0,05$), а также с показателем индекса времени гипертензии среднего ночного систолического АД ($r=-0,5$; $p<0,05$). В связи с этим можно предположить, что в патогенезе АГ определенную роль играют процессы дестабилизации клеточных мембран. Установлена прямая корреляция показателя активности α -ГФДГ с уровнем триглицеридов ($r=0,7$; $p<0,05$) и отрицательная – с уровнем С-пептида ($r=-0,6$; $p<0,05$) в крови. Эти данные указывают на дестабилизацию клеточных мембран под влиянием триглицеридов, а, следовательно, на снижение чувствительности рецепторов и развитие инсулинорезистентности, что обуславливает компенсаторное усиление образования инсулина.

При оценке активности ЛДГ отмечалось ее повышение при всех стадиях ПАГ, причем как у детей с ожирением, так и без ожирения. Изменения активности ЛДГ указывают на высокую катаболическую активность метаболизма у наблюдаемых нами детей, наиболее выраженную при стабильной стадии ПАГ у детей с ожирением, хотя различия между группами не достоверны.

О вазодилатирующем эффекте анаэробного гликолиза и, следовательно, метаболического ацидоза свидетельствует корреляционная взаимосвязь ЛДГ с уровнем среднего дневного систолического АД ($r=-0,5$; $p<0,05$). Активность ЛДГ коррелирует с уровнями С-пептида ($r=-0,4$; $p<0,05$), общего холестерина ($r=-0,5$; $p<0,05$) и липопротеина низкой плотности ($r=-0,5$; $p<0,05$). Следовательно, в условиях метаболического ацидоза угнетается синтез инсулина и нарушается липидный обмен.

R. Candido et al. [33], M. Van Bilsen et al. [34] отмечают, что метаболический ацидоз сопровождается угнетением окислительного фосфорилирования и снижением образования АТФ в процессе гликолиза. По нашим данным, отмеченные авторами процессы снижения окислительного фосфорилирования и энергонеадекватности отражают фазу декомпенсации, которой предшествуют фазы напряженной адаптации и относительной компенсации. Эти фазы являются отражением наличия механизмов обратной связи на уровне клеточного метаболизма.

Заключение

Таким образом, у детей без ожирения ведущую роль в патогенезе ПАГ играет гиперсимпатикотония, а у детей с ожирением повышается значение гормональных и метаболических факторов, которые «подпитывают» симпатический отдел ВНС. На основании полученных данных подтверждается наличие эргонических взаимосвязей лейкоцитарных ферментов с гормонами, показателями липидного и углеводного видов обмена, а также с состоянием сосудистого тонуса. В результате этого можно предположить, что при лабильной и стабильной стадиях ПАГ, особенно у детей с ожирением, отмечается дестабилизация клеточных мембран. Об этом свидетельствуют установленные нами данные о снижении активности α -ГФДГ, о наличии дислипидемии. В этих условиях возникают усиление активности анаэробного гликолиза, на что указывает повышение активности ЛДГ, а также компенсаторное усиление окислительно-восстановительных процессов, о чем свидетельствует гиперактивация СДГ или нормальная ее активность в большинстве случаев. Динамика изменений лейкоцитарных ферментов подчеркивает их фазовый характер.

О фазовом характере изменений свидетельствует смена гипер-, нормо- и гипоактивности ферментов, что соответствует ФНА, ФОК и ФД. Выделение указанных фаз позволит более дифференцированно подходить к лечению ПАГ у детей с ожирением.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ферментный статус лейкоцитов отражает структуру и функции миокарда, тоническое состояние сосудов и некоторые гормонально-метаболические сдвиги. На основании этого можно предположить общность механизмов регуляции гемодинамики и метаболических процессов.

Следовательно, важнейшую роль в развитии ПАГ у детей с ожирением играют метаболические расстройства на уровне клеточных структур (митохондрий, клеточных мембран), которые являются триггерами нарушений эволюционно более молодых, «надстроечных» систем: гормональной, вегетативной. Установленные нарушения окислительного фосфорилирования

с развитием энергетической недостаточности являются патогенетическим обоснованием для применения препаратов L-карнитина, который играет важнейшую роль в обеспечении энерге-

тического потенциала, в образовании нейромедиаторов (АТФ, ацетилхолина), в коррекции вегетативных и гормонально-метаболических нарушений.

Литература

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1987; 2: 136–197.
2. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002; Приложение: 62.
3. Мутафьян О.А. Детская кардиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 435–465.
4. Александров А.А. Повышенное АД в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия). Русский медицинский журнал. 1997; 9: 559–565.
5. Saab PG, Llabre MM, Ma M, et al. Cardiovascular responsibility to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure. J. Hypertens. 2001; 19: 21–27.
6. Печникова Н.В. Влияние нарушений вегетативной регуляции сердечно – сосудистой системы на течение первичной артериальной гипертензии у подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 2013: 22.
7. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981: 287.
8. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983: 232.
9. Неудахин Е.В. Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей. Педиатрия: проблемы и перспективы (к 70-летию кафедры детских болезней № 2 РГМУ). Сб. научн. трудов. В.А. Таболин, ред. М., 2001; 77–83.
10. Морено И.Г. Вегето-соматические и метаболические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004: 30.
11. Julius S, Gudbrensson T, Jemerson KA. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension (hypothesis). J. Hypertension. 1991; 9: 983–986.
12. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. Q J. Med. 1986; 236: 1081–1090.
13. Морено И.Г., Неудахин Е.В. Характер вегетативно – эндокринных изменений при артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом. Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2006: 398–402.
14. Facchini F, Chen Y, Clinkinbeard C. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. Am. J. Hypertens. 1992; 5: 694–699.
15. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г., Лукьянов В.Ф. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением. Педиатрия. 2013; 92 (5): 40–44.
16. World Health Organization. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension. 1999; 17: 151–183.
17. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. Терапевтический архив. 1998; 12: 19–23.
18. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 4 (1): 18–31.
19. Яковлева Л.В., Мелитицкая А.В. Взаимосвязи повышенной массы тела, метаболических нарушений и повышения артериального давления у детей подросткового возраста. Педиатрия. 2010; 89 (5): 36–39.
20. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. М.: Наука, 1994: 404.
21. Ferrannini E, De Fronzo RA. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review. J. Nephrol. 1989; 1: 3–15.
22. Barnett A. Hypertension and insulin resistance. Hyperten. Ann. 1992; 19: 403–418.
23. Dodson PM. Hypertension and insulin resistance: mechanisms and implications for treatment. J. Hum. Hypertens. 1991; 5: 1–6.
24. Brands MW, Hall JE. Hyperinsulinemia and hypertension. NMC. 1993; 3: 155–157.
25. Chowdhury TA, Kumar S, Barnett AH, Dodson PM. Treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes: a review of the recent evidence. J. Hum. Hypertens. 1999; 12: 803–811.
26. Hennes M, Shaughnessy I, Kelly T, La Belle P. Insulin resistant lipolysis in abdominal obese hypertensive individuals. Role of the rennin angiotensin system. Hypertension. 1996; 28: 121–131.
27. Чазова И.Е., Мычка В.В. Метаболический синдром. Consilium medicum. 2002; 4 (11): 587–592.
28. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595–1607.
29. Caro F. Jose. Insulin resistance in Obese and Nonobese Man. J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 1991; 73: 691–695.
30. Морено И.Г., Неудахин Е.В., Гурьева Е.Н., Дударева И.С., Елагина Г.И., Мизерницкая А.А. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики. Педиатрия 2010; 89 (4): 116–119.
31. Неудахин Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей. Педиатрия. 2003; 2: 101–103.
32. Кондрашова М.Н., Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В. Индивидуальная характеристика человека по паттерну (узору) цитобиохимических показателей взаимодействия янтарной кислоты с митохондриями. Материалы Симпозиума «Регуляторы энергетического обмена». В.А. Хазанов, ред. Томск, 2007: 8–16.
33. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates. Circ. Res. 2003; 92: 785–792.
34. Van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, Van der Vusse GJ. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac um – out syndrome? Cardiovasc. Res. 2004; 61 (2): 218–226.