

Роль грелина в формировании метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией

Н.Н. Каладзе, О.К. Алёшина, Н.А. Ревенко

Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского

Ghrelin role in metabolic disorders formation in children with hypertension

N.N. Kaladze, O.K. Alyoshina, N.A. Revenko

S.I. Georgiyevsky Crimean State Medical University

У 164 детей с первичной артериальной гипертензией был определен уровень грелина в сыворотке крови. Обнаружена гипогрелинемия, более выраженная при стабильном течении заболевания и индексе массы тела >85%. Более низкий уровень грелина зафиксирован у девочек. Не найдено корреляционной связи между уровнем грелина и исследованными показателями артериального давления. Выявлено, что нарушения режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки способствуют развитию гипогрелинемии у детей с первичной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: дети, первичная артериальная гипертензия, грелин.

Serum ghrelin levels were determined in 164 children with primary hypertension. The investigators detected hypoghrelinemia that was more pronounced in children with stable disease and a body mass index of >85%. Lower ghrelin levels were recorded in girls. There was no correlation between ghrelin levels and examined BP values. Eating disorders and established bad eating habits were found to favor the development hypoghrelinemia in children with primary hypertension.

Key words: children, primary hypertension, ghrelin.

Внимание ученых последних лет привлекают вопросы влияния различных регуляторных гормонов на состояние метаболических процессов в организме вне зависимости от вида исследуемой нозологической единицы [1–5]. На сегодняшний день одним из недавно открытых гормонов является грелин, у которого обнаружены многочисленные метаболические и сердечно-сосудистые эффекты. Установлены метаболические факторы, регулирующие уровень плазменного грелина [6]. Наличие грелиновых рецепторов в миокарде и сосудистой стенке предполагает существование регуляторного влияния грелина на сердечно-сосудистую систему. Проведенные исследования показали, что грелин может влиять на величину артериального давления. Однако, мнения по поводу грелинемии в генезе артериальной гипертензии у взрослых противоречивы [7–12]. Польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak исследовали уровень грелина у гипертонзивных и нормотонзивных подростков с ожирением и не доказали значительную связь грелинемии с повышением артериального давления [11]. В детском возрас-

сте вопрос влияния грелина на сердечно-сосудистую систему, и, в частности, на артериальное давление исследован недостаточно. Поэтому изучение уровня грелина у детей с артериальной гипертензией продолжает представлять научный интерес [13].

Целью работы явилось изучение уровня грелина у детей с первичной артериальной гипертензией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 164 ребенка (101 мальчик и 63 девочки) в возрасте 12–17 лет с первичной артериальной гипертензией. Дети находились на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении Детской клинической больницы Симферополя (55 мальчиков и 27 девочек) и в условиях евпаторийского курорта на базе санатория «Юбилейный» (46 мальчиков и 36 девочек) с 2009 по 2012 г. В зависимости от формы артериальной гипертензии пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили дети со стабильной гипертензией — 51 ребенок (39 мальчиков, 12 девочек); во 2-ю группу вошли дети с лабильной гипертензией — 113 детей (62 мальчика, 51 девочка). Критерием отбора детей в группу с лабильной артериальной гипертензией был гипертонический индекс нагрузки временем в диапазоне 25–60% при уровне среднесуточного систолического и диастолического артериального давления ниже 95-го перцентиля

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:54–57

Адрес для корреспонденции: Каладзе Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом физиотерапии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского
Ревенко Наталья Анатольевна — к.м.н., доц. той же каф.
Алешина Ольга Константиновна — к.м.н., асс. каф. пропедевтики педиатрии указанного учреждения
295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Критерием отбора детей в группу со стабильной гипертензией был гипертонический индекс нагрузки временем более 60%, а также уровень среднесуточного и среднедневного систолического артериального давления выше 95-го процента по результатам СМАД.

В зависимости от индекса массы тела (масса тела в кг/рост в м²) дети также были разделены на две группы: в 1А группу вошли 98 пациентов (57 мальчиков и 41 девочка) с индексом массы тела ниже 85%; во 2А группу — 66 детей (44 мальчика и 22 девочки) с индексом массы тела выше 85%. Группа контроля была представлена 30 здоровыми детьми, сопоставимыми по возрасту и полу, с нормотензией и нормальным индексом массы тела.

Для анализа пищевого поведения и устоявшихся пищевых привычек все пациенты с первичной артериальной гипертензией проходили анкетирование.

Уровень грелина исследовался иммуноферментным методом с помощью набора DRG Ghrelin (Human) ELISA (EIA-3706) для количественного определения грелина в сыворотке и плазме крови. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel-2010 и Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что уровень грелина отличается по гендерному признаку как в основной, так и в контрольной группе детей. Причем у девочек этот показатель оказался ниже, чем у мальчиков (табл. 1). Основываясь на данных других ученых о зависимости уровня грелина от периода развития ребенка и более низких его показателях во время

полового созревания [14, 15], гендерные различия мы связываем с гиперэстрогемией у девочек пред- и пубертатного возраста.

Обнаруженная гипогрелинемия у пациентов, более выраженная при стабильной артериальной гипертензии, указывает на нарушение процессов регуляции аппетита при артериальной гипертензии. Хотя снижение уровня грелина гормона голода и антипода лептина, на первый взгляд, является физиологичным процессом на фоне гиперлептинемии у всех детей с артериальной гипертензией. При более детальном анализе было установлено наличие гипогрелинемии у 66 (40,2%) детей с ожирением и артериальной гипертензией, у которых регуляция аппетита была нарушена. Это подтверждает, что у детей с артериальной гипертензией регуляторные механизмы лептин-грелиновых взаимодействий утрачиваются.

Далее мы проанализировали изучаемые показатели у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. Была также установлена гипогрелинемия, более выраженная у детей с индексом массы тела >85% (табл. 2). Однако при избытке массы тела гендерные различия в уровнях грелина нивелировались. По нашему мнению, это может быть связано с нарушением в метаболизме половых гормонов и относительной гиперсекрецией эстрогенов при избытке массы тела у мальчиков.

В результате анализа данных СМАД в зависимости от формы заболевания было установлено, что у детей с первичной артериальной гипертензией практически все показатели, за исключением среднесуточного диастолического артериального давления (в основном за счет средненочного), в группе детей с лабильной артериальной гипертензией, были выше, чем у детей из группы контроля (табл. 3)

Таблица 1. Уровни грелинемии ($M \pm m$) у детей со стабильной (САГ) и лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ) в зависимости от пола и формы гипертензии

Показатель	Дети с САГ (n=51)	Дети с ЛАГ (n=113)	Контроль (n=30)
Возраст, годы	14,06±0,19*	13,41±0,12	13,97±0,30
Грелин (мальчики), нг/мл	10,93±1,64^#	23,50±2,93*	52,34±5,43
Грелин (девочки), нг/мл	8,85±0,30***	14,56±2,14*	40,55±5,15
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4±1,4	16,8±1,2	16,7±1,3

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями группы с ЛАГ: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; ^ — $p < 0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p < 0,001$.

Таблица 2. Уровень грелинемии ($M \pm m$) у детей с артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и пола

Показатель	Дети с ИМТ >85% (n=66)	Дети с ИМТ <85% (n=98)	Контроль (n=30)
Возраст, годы	13,83±0,18	13,46±0,13	13,97±0,30
Грелин (мальчики), нг/мл	12,72±2,26***	22,12±2,89**	52,34±5,43
Грелин (девочки), нг/мл	10,75±2,37**	14,93±2,35**	40,55±5,15

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями группы с ИМТ <85%: * — $p < 0,05$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Показатели СМАД (в мм рт.ст.) у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от формы гипертензии

Показатель	ЛАГ (n=113)	САГ (n=51)	Контроль (n=30)
САД _{ср.-сут.}	120,47±0,58 [#]	130,42±1,23 ^{###}	114,27±1,06
ДАД _{ср.-сут.}	68,59±0,57	74,20±1,24 ^{###}	67,50±0,89
САД _{ср.-дневн.}	127,19±0,69 [#]	136,50±1,36 ^{###}	118,63±1,68
ДАД _{ср.-дневн.}	75,96±0,86 [#]	78,96±1,47 [#]	71,20±1,31
САД _{ср.-ноч.}	110,76±1,06 [#]	120,72±1,48 ^{###}	105,90±1,37
ДАД _{ср.-ноч.}	59,56±0,88	64,66±1,36 [#]	60,37±1,04
САД _{макс.}	148,24±0,96 [#]	158,31±1,71 ^{###}	134,80±1,10
ДАД _{макс.}	94,82±0,99 [#]	100,35±1,96 ^{###}	82,77±1,23
ПАД _{ср.-сут.}	51,77±0,66 [#]	55,78±1,60 ^{###}	46,07±0,75

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями из группы с ЛАГ: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p < 0,01$; ## — $p < 0,001$. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление

При сравнении результатов СМАД в обеих группах обнаружено, что все показатели давления у детей со стабильной артериальной гипертензией были достоверно выше, чем у детей с лабильной гипертензией, за исключением среднедневного диастолического артериального давления, где имелась только тенденция к более высокому уровню, по сравнению с аналогичным показателем в группе детей с лабильной артериальной гипертензией. По данным литературы, наличие у больного повышения среднесуточных и ночных значений систолического артериального давления ассоциируется с нарушением диастолической функции миокарда и в дальнейшем недостаточное снижение систолического давления ночью способствует увеличению массы миокарда и развитию гипертрофии левого желудочка. Кроме того, повышенное пульсовое артериальное давление рассматривается как независимый фактор риска неблагоприятного долгосрочного прогноза в отношении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно

от ишемической болезни сердца [16, 17].

В зависимости от индекса массы тела все показатели систолического артериального давления, среднедневного и максимального диастолического давления, а также среднесуточного пульсового давления у детей обеих групп были достоверно выше аналогичных значений группы контроля (табл. 4). При сравнении значений СМАД у пациентов в зависимости от индекса массы тела нами не обнаружено достоверной статистической разницы, за исключением показателя среднесуточного диастолического артериального давления (в основном за счет среднедневного), достоверно более низкого у детей с повышенным индексом массы тела, а также среднесуточного пульсового артериального давления, достоверно более высокого у пациентов с избыточной массой.

При анализе пищевого поведения наших пациентов выявлено, что 152 (92,7%) больных с первичной артериальной гипертензией соблюдали нерациональный режим питания (менее 5 раз в день). Причем

Таблица 4. Показатели СМАД (в мм рт.ст.) у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Показатель	ИМТ<85%о (n=98)	ИМТ>85%о (n=66)	Контроль (n=30)
САД _{ср.-сут.}	123,55±0,85 [#]	123,63±1,04 [#]	114,27±1,06
ДАД _{ср.-сут.}	71,45±0,81 [#]	68,67±0,77 [*]	67,50±0,89
САД _{ср.-дневн.}	129,87±0,97 [#]	130,51±1,06 [#]	118,63±1,68
ДАД _{ср.-дневн.}	78,24±1,03 [#]	74,88±1,04 [#]	71,20±1,31
САД _{ср.-ноч.}	113,25±1,54 [#]	114,76±1,22 [#]	105,90±1,37
ДАД _{ср.-ноч.}	61,65±1,11	60,39±0,90	60,37±1,04
САД _{макс.}	150,94±1,14 [#]	152,21±1,56 [#]	134,80±1,10
ДАД _{макс.}	96,69±1,20 [#]	96,32±1,49 [#]	82,77±1,23
ПАД _{ср.-сут.}	51,78±0,83 [#]	54,91±1,14 ^{###}	46,07±0,75

Примечание. Достоверность различия с аналогичными показателями из группы с ИМТ<85%о: * — $p < 0,05$; достоверность различия с аналогичными показателями контрольной группы: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$.

все дети с избыточной массой тела и 42 (25,6 %) ребенка с нормальной массой тела питались не более 2–3 раз в день, получая недостаточный объем калорий и полезных микроэлементов либо дополняя свой пищевой рацион гиперкалорийными перекусами. 134 (81,7%) ребенка испытывали пристрастие к сладкому, однако 82 (50,0%) пациента употребляли шоколад и другие углеводистые продукты без режима, иногда заменяя ими прием пищи. В то же время среди больных с первичной артериальной гипертензией не было пациентов с анорексией или булимией.

У больных с первичной артериальной гипертензией и избыточной массой тела были выявлены следующие пищевые погрешности: у 56 (84,8%) подростков отмечалось избыточное употребление животного жира; у 34 (51,5%) — дефицит фруктов и овощей в рационе; у 41 (62,1%) — излишнее использование углеводистых продуктов и сахара.

Гипогрелинемия была выявлена у 138 (84,1%) пациентов, из которых 108 питались нерационально. По нашему мнению, нарушение режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки, несомненно, способствуют развитию гипогрелинемии.

Таким образом, в проведенном исследовании была обнаружена гипогрелинемия у детей с первичной артериальной гипертензией, более выражен-

ная при стабильной гипертензии и индексе массы тела $>85\%$ ($p < 0,001$). Однако мы, как и польские ученые А. Skoczylas, М. Adamczak, не доказали ее значимую связь с повышением артериального давления [11]. Нами не найдено корреляционной связи между уровнем грелина и исследованными показателями артериального давления ($r =$ от 0,09 до 0,02). С нашей точки зрения, данный факт вполне правомочен, так как доказательства сторонников воздействия гипогрелинемии на эти показатели были основаны на незначительной разнице систолического (5 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (2 мм рт. ст.) между категориями больных с самым высоким и самым низким уровнем грелина [7, 8, 10].

ВЫВОДЫ

1. У детей с первичной артериальной гипертензией установлена выраженная гипогрелинемия, которая, по результатам нашего исследования, напрямую не зависит от суточных показателей артериального давления.

2. Нарушение режима питания и устоявшиеся вредные пищевые привычки, несомненно, способствуют развитию гипогрелинемии у детей с первичной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенкова Е.В. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм 2012; 1: 3–8. (Kiriienkova N.V. Metabolic and cardiovascular ghrelin's effects. Ozhirenie i metabolizm 2012; 1: 3–8.)
2. Школьник В.В. Изменение уровней циркулирующего грелина у пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Запорожский мед журн 2011; 13: 4: 142–146. (Shkolnik V.V. Change of circulating ghrelin's level at patients with various components of a metabolic syndrome. Zaporozhskij med zhurn 2011; 13: 4: 142–146.)
3. Barazzoni R. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92: 3935–3940.
4. Becskei C. The anti-ghrelin spiegelmer NOX-B11-3 blocks ghrelin- but not fasting-induced neuronal activation in the hypothalamic arcuate nucleus. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1: 85–92.
5. Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. Rev Endocr Metab Disord 2006; 7: 4: 237–249.
6. Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004; 144: 1: 36–42.
7. Fagerberg B., Hulthen L.M., Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. Metabolism 2003; 52: 1460–1463.
8. Ingelsson E. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3149–3157.
9. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation 2004; 110: 24: 3674–3679.
10. Pöykkö S.M. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes 2004; 52: 2546–2553.
11. Skoczylas A. Cilazapril increases plasma ghrelin concentration in obese patients with arterial hypertension. Polish J Endocrinol 2010; 61: 1: 21–27.
12. Tritos N.A., Kokkotou E.G. The Physiology and Potential Clinical Applications of Ghrelin, a Novel Peptide Hormone. Mayo Clin Proc 2006; 81: 5: 653–660.
13. Каладзе Н.Н., Алёшина О.К., Ревенко Н.А. Влияние грелина на метаболические процессы в организме и артериальное давление у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 6: 46–51. (Kaladze N.N., Aleshina O.K., Revenco N.A. Effect of ghrelin on metabolic processes in the body and blood pressure in children. Ros vestn perinatol i pediatr 2014; 6: 46–51.)
14. Garcia E.A., Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 2: 142–147.
15. Whatmore A.J. Ghrelin Concentrations in Healthy Children and Adolescents. Clin Endocrinol 2003; 59: 5: 649–654.
16. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М 2004; 244. (Kobalava G.D., Gudkov K.M. Secrets of arterial hypertension: answers to your questions. М 2004; 244.)
17. Нужная Т.Г. Взаимосвязь диастолической функции левого желудочка с суточным профилем артериального давления у пожилых пациентов, проживающих на Севере. Сердечная недостаточность 2006; 6: 6: 242–244. (Nuzhnaya T.G. Interrelation of diastolic function of the left ventricle with a daily profile of arterial pressure at the elderly patients living in the north. Serdechnaya nedostatochnost' 2006; 6: 6: 242–244.)

Поступила 07.11.14