

М.А. Школьников // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 1. – С.27-32.

3. Kanjwal K. Syncope in children and adolescents / K. Kanjwal, H. Calkins // *Cardiol Clin.* 2015. – Vol. 33. – P. 397-409. doi: 10.1016/j.ccl.2015.04.008

4. McLeod K.A. Syncope in childhood / K.A. McLeod // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – Vol. 88. – P. 350-353. doi: 10.1136/adc.88.4.350

5. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department / M.M. Massin, A. Bourguignon, C. Coremans, [et al.] // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 145. – P. 223-228. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.048

6. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope: a multi-centre prospective study / Q. Zhang, J. Du, C. Wang [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2009. – Vol. 98. – P. 879-884. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01195.x

7. Underlying diseases in syncope of children in China / L. Chen, C. Wang, H. Wang [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2011. – Vol. 17. – P. H49-53. doi: 10.12659/MSM.881795

8. Vlahos A.P. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope / A.P. Vlahos, T.M. Kolettis // *Pediatr Cardiol.* – 2008. – Vol. 29. – P. 227. doi: 10.1007/s00246-007-9099-6

REFERENCES

1. Mutafyan OA. [Arrhythmias in children and adolescents]. SPb: Nevskij dialekt, 2003;224. Russian.

2. Polyakova EB, Shkol'nikova MA. [Clinical significance of sinus bradycardia in children]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2006;1,27-32. Russian.

3. Kanjwal K, Calkins H. Syncope in children and adolescents. *Cardiol Clin.* 2015;33:397-409. doi: 10.1016/j.ccl.2015.04.008

4. McLeod KA. Syncope in childhood. *Arch Dis Child.* 2003;88:350-3. doi: 10.1136/adc.88.4.350

5. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, et al. Syncope in pediatric patients presenting to an

emergency department. *J Pediatr.* 2004;145:223-8; doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.048

6. Zhang Q, Du J, Wang C, et al. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope: a multi-centre prospective study. *Acta Paediatr.* 2009; 98:879-84. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01195.x

7. Chen L, Wang C, Wang H, et al. Underlying diseases in syncope of children in China. *Med Sci Monit.* 2011;17:PH49-53. doi: 10.12659/MSM.881795

8. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:227. doi: 10.1007/s00246-007-9099-6



УДК 616.12–008.331.1-005.4-037:612.017-053.6

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 2\).126938](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 2).126938)

**Т.А. Гайдук,
Л.Р. Шостакович-Корецкая,
О.И. Гайдук**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА (ФНО- А) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: simed.dnepr@gmail.com

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фактор некроза опухолей-α, факторы риска, подростки
Key words: arterial hypertension, tumor necrosis factor-α, risk factors, adolescents

Реферат. Імунологічні чинники кардіоваскулярного ризику (ФНП- α) залежно від різних гемодинамічних форм артеріальної гіпертензії в підлітків. Гайдук Т.А., Шостакович-Корецька Л.Р., Гайдук О.І. Обстежено 119 підлітків з різними формами артеріальної гіпертензії (АГ) - стабільною, лабільною формами і передгіпертензією у віці 12-17 років, госпіталізованих до дитячого міського кардіопульмонологічного відділення у зв'язку з підвищенням артеріального тиску (АТ) при його разовому вимірюванні на амбулаторному етапі. Визначено рівень ФНП- α в підлітків з різними формами АГ і передгіпертензією, а також взаємозв'язок цього маркера з іншими факторами кардіоваскулярного ризику. Відзначено достовірне збільшення середньої величини ($9,50 \pm 0,54$ нг/мл) і частоти (45,6%) підвищення рівня ФНП- α в групі дітей з АГ порівняно з групою дітей з нормотензією ($6,43 \pm 0,64$ нг/мл і 12,5% відповідно). Показано тенденцію до збільшення рівнів ФНП- α залежно від ступеня стабілізації АГ з найбільш високим рівнем прозапальних цитокінів ФНП- α в групі дітей зі стабільною формою систолічної АГ. Виявлено позитивну кореляцію ФНП- α з показниками добового моніторингу АТ, перш за все з рівнем діастолічного АТ (ДАТ) і його варіабельністю в нічний час.

Abstract. Immunological factors of cardiovascular risk (TNF- α) depending on various hemodynamic forms of arterial hypertension in adolescents. Gayduk T.A., Shostakovich-Koretska L.R., Gayduk O.I. 119 children aged 12-17 years with the stable and labile forms of arterial hypertension (AH) and prehypertension hospitalized to cardiopulmonary department due to ambulatory single-measured blood pressure (BP) elevation were observed. The level of TNF- α in adolescents with different forms of AH and prehypertension as well as the correlation of this marker with other cardiovascular risk factors was determined. There was a significant increase in the mean value (9.50 ± 0.54 pg/ml) and frequency (45.6%) of increase of TNF- α level in the group of children with AH compared with the group of children with normotension (6.43 ± 0.64 pg/ml and 12.5% respectively). There is shown a tendency to increase of TNF- α levels, depending on the degree of stabilization of AH with the highest level of proinflammatory cytokines of TNF- α in the group of children with stable systolic BP. The positive correlation of TNF- α with the daily BP monitoring indicators, especially with the level of diastolic BP and its variability at night was revealed.

В настоящее время известно, что факторы риска кардиоваскулярных заболеваний формируются в детстве и являются прогностически значимыми факторами кардиоваскулярного риска взрослых. К основным предиктам возникновения эссенциальной АГ в подростковом возрасте, относятся наследственность, перинатальное программирование, избыточная масса тела и ожирение [1, 2, 6]. Изучение кардиоваскулярных и кардиометаболических факторов риска АГ и её осложнений у детей важно для проведения эффективной профилактики [2, 3, 6] и рационального выбора немедикаментозных и медикаментозных средств лечения.

К настоящему времени установлено, что иммунное воспаление является одним из основных механизмов развития сердечно-сосудистой патологии [5, 8, 9]. Интерлейкины - 1, 6, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) ассоциируются с высоким риском возникновения осложнений при кардиальной патологии и рассматриваются в качестве иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска [4, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находилось 119 подростков (60 из которых со стабильной формой АГ, 40 – с лабильной, 11 детей с прегипертензией и 8 детей с нормотензией). В комплексном обследовании детей с АГ, кроме общепринятых, использовались следующие специальные методы исследо-

вания: оценка состояния углеводного обмена, исследование липидного спектра сыворотки крови, определение уровня ФНО- α в сыворотке крови; Допплер-ЭхоКГ (Megas, Италия) по общепринятой методике. Всем детям с целью установления диагноза АГ и определения ее клинико-патогенетических форм было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью регистратора Cardiotens-01 фирмы «MEDITECH» (Венгрия) с плечевой манжетой в соответствии с возрастом ребенка, а также ЭКГ.

При анализе данных СМАД оценивались количественные параметры: среднесуточные, максимальные и минимальные значения систолического АД, диастолического АД, среднего АД, пульсового АД, ЧСС, индексы нагрузки повышенным систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время [1, 2, 5, 6].

Стабильная АГ была диагностирована при уровне среднесуточного АД выше 95 перцентилля, индексе времени гипертензии более 50%, лабильная АГ определялась при индексе времени гипертензии от 25% до 50%, однако среднесуточное АД было ниже 95 перцентилля. Прегипертензия была определена при уровне среднесуточного АД от 90 до 95 перцентилля [2, 3].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к росту в степени 2,7. В педиатрической практике критерием

гипертрофии левого желудочка является ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) более 95 перцентилия в соответствии с полом [2, 3].

Значения параметров липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) сыворотки венозной крови, взятой после 12-часового голодания, определяли биохимическим методом.

Физическое развитие детей оценивалось с использованием антропометрических показателей: массы тела и роста, окружности талии (ОТ), а также индекса массы тела (ИМТ).

Уровень гликемии в венозной крови определяли методом GOD-PAР с помощью набора Glucose liquid color (производства Human, Германия) на фотометре Микролаб-200.

Для количественного определения уровня базального иммунореактивного инсулина в сыворотке крови применялся метод твердофазного энзимносвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с использованием набора DRG инсулин ELISA (производства Германии). Гиперинсулинемия диагностировалась при повышении уровня инсулина выше референтного значения 25 МКОД/мл. Инсулинорезистентность оценивалась по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и гомеостатической модели инсулинорезистентности с расчетом параметров НОМА. Критерием высокой инсулинорезистентности был уровень НОМА-IR более 3,6 [4].

Концентрация уровня ФНО- α в сыворотке крови определялась с использованием методики количественного ферментного твердофазного анализа (DIACLONE Auman TNF α ELISA, France).

Полученные результаты регистрировались в компьютерной базе данных. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов биостатистики, реализованных в пакетах программ EXCEL-2003, STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Для оценки достоверности различий по количественному признаку применялись критерии Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), по качественному признаку – критерий согласия Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Для множественного сравнения нескольких групп наблюдения использовался непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (H) и двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA) с оценкой силы влияния (K^2) отдельных факторов на результативный признак.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью исследования было определение уровня ФНО- α у подростков с различными формами АГ и прегипертензией, а также анализ взаимосвязи данного маркера с другими факторами кардиоваскулярного риска.

Установлено, что средний уровень ФНО- α в группе детей с АГ превышал референтные значения, составил $9,50 \pm 0,54$ пг/мл и был достоверно выше ($p=0,023$) по сравнению с группой детей с нормотензией ($6,43 \pm 0,64$ пг/мл). Средняя частота повышения уровня ФНО- α была также достоверно выше ($p<0,05$) у детей с различными клиническими формами АГ и составила 45,6% по сравнению с группой детей с нормотензией, в которой повышение уровня ФНО- α было выявлено в 12,5% случаев.

При проведении дисперсионного анализа достоверных отличий по уровню ФНО- α между группами детей с АГ (стабильной, лабильной формами и прегипертензией) выявлено не было. Однако отмечалась тенденция к увеличению уровней ФНО- α в зависимости от степени стабилизации АГ. Так, наиболее высокий уровень провоспалительного цитокина ФНО- α отмечался в группе детей со стабильной формой систолической АГ и составил $9,82 \pm 0,83$ пг/мл. В группе детей с лабильной систолической АГ величина ФНО- α была несколько ниже, чем у детей со СтабСАГ, и составила $9,37 \pm 0,82$ пг/мл. Такая же тенденция отмечалась у детей с прегипертензией, у которых уровень ФНО- α был ниже, чем у детей со СтабСАГ и ЛабСАГ, и составил $8,65 \pm 1,17$ пг/мл (таб.).

Средний уровень ФНО- α в группах подростков со стабильной ($p=0,026$) и лабильной ($p=0,033$) был достоверно выше по сравнению с группой детей с нормотензией.

При анализе частоты повышения ФНО- α у детей с различными клиническими формами АГ выявлено, что она была сопоставима во всех группах детей с АГ, составила 45,9% у детей со СтабСАГ, 50,0% у детей с ЛабСАГ, 36,4% у детей с ПреСАГ и была достоверно выше ($p<0,05$), чем у детей с нормотензией (12,5%).

Данные результаты могут свидетельствовать о наличии взаимосвязи между повышенным АД и уровнем продукции ФНО- α . В экспериментальных моделях на крысах выдвинута гипотеза, что ФНО- α может нарушать NO-медирированную дилатацию артериол у крыс с ожирением [7]. Эта гипотеза не может быть экстраполирована на популяцию людей, однако она может объяснить более высокие уровни ФНО- α у лиц с АГ.

Данные некоторых исследований показывают взаимосвязь АГ, повышенного ИМТ, инсулинорезистентности с иммунологическими биомаркерами воспаления, в частности с уровнем ФНО- α [7].

Несмотря на то, что группы детей со СтабСАГ и ПреСАГ были сопоставимы по величине ИМТ и степени инсулинорезис-

тентности, уровень ФНО- α в данных группах отличался. Наличие наиболее высокого уровня ФНО- α в группе детей со СтабСАГ и сравнительно более низкого его значения у детей с ПреСАГ может свидетельствовать о большем вкладе стабилизации повышенного АД в изменение уровня ФНО- α , чем ИМТ.

Показатели ФНО- α у подростков с АГ

Показатель	Средние значения			
	СтабСАГ (n=37)	ЛабСАГ (n=20)	ПреСАГ (n=11)	НормаД (n=8)
Средний уровень ФНО- α , пг/мл (M \pm m)	9,82 \pm 0,83 ⁴	9,37 \pm 0,82 ⁴	8,65 \pm 1,17 ⁴	6,43 \pm 0,64 ^{1,2,3}
Нормальный уровень ФНО- α , %	37,8 ⁴	40,0 ⁴	45,5 ⁴	87,5 ^{1,2,3}
Пограничный уровень ФНО- α , %	16,2 ⁴	10,0 ⁴	18,2 ⁴	0,0
Повышенный уровень ФНО- α , (%)	45,9 ⁴	50,0 ⁴	36,4 ⁴	12,5 ^{1,2,3}
Минимальное значение ФНО- α , пг/мл	4,2	5,2	3,7	4,2
Максимальное значение ФНО- α , пг/мл	25,4 ⁴	18,4	17,7	9,7 ^{1,2,3}

Примечание. ^{1,2,3,4} – достоверное различие (p<0,05) по сравнению с соответствующей группой.

В то же время во всех группах отмечался относительно большой разброс отдельных величин ФНО- α , что могло привести к снижению степени достоверности различий (p<0,1) уровня ФНО- α в исследуемых группах. Так, у детей со СтабСАГ колебания уровней ФНО- α составили 4,2 – 25,4 пг/мл, с ЛабСАГ - 5,2 - 18,4 пг/мл, с ПреСАГ - 3,7 - 17,7 пг/мл. Наименьший разброс отдельных величин ФНО- α наблюдался у детей с нормотензией и составил 4,2 - 9,7 пг/мл (табл.).

При проведении корреляционного анализа отмечена положительная связь уровня ФНО- α со следующими показателями: длительностью повышения АД (r=0,21, p=0,086), отягощенностью по инфаркту миокарда (r=0,22, p=0,065), уровнями ЛПВП (r=0,21, p=0,087), креатинина (r=0,25, p=0,05), гипергликемией через 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении глюкозотолерантного теста (r=0,24, p=0,088), а также показателями СМАД – уровнем ДАДсрут (r=0,22, p=0,06), ДАДсрдн (r=0,27, p=0,02), ДАДмакс ночным (r=0,23, p=0,058), АДсрут (r=0,27, p=0,026), АДсрдн (r=0,30, p=0,014), АДсрнч (r=0,20, p=0,10), вариабельностью ДАД в ночное время (r=0,28, p=0,022).

Отрицательная корреляция отмечалась между уровнем ФНО- α и ИМТ (r= -0,20, p=0,09), отягощенностью по ожирению у отца (r= -0,30, p=0,01), СКФ (r= -0,27, p=0,039), уровнем остаточного азота сыворотки крови (r= -0,23, p=0,066), ИММЛЖ в степени 2,7 (r= -0,30, p=0,018), КДР (r= -0,28, p=0,041), показателями липидного спектра крови – ТГ (r= -0,26, p=0,035) и ЛПОНП (r= -0,26, p=0,035), отношением ОТ/ОБ (r= -0,62, p<0,001).

ВЫВОДЫ

1. Отмечается достоверное увеличение средней величины (9,50 \pm 0,54 пг/мл) и частоты (45,6%) повышения уровня ФНО- α в группе детей с АГ по сравнению с группой детей с нормотензией (6,43 \pm 0,64 пг/мл и 12,5% соответственно).
2. Показана тенденция к увеличению уровней ФНО- α в зависимости от степени стабилизации АГ с наиболее высоким уровнем провоспалительного цитокина ФНО- α в группе детей со стабильной формой систолической АГ.
3. Выявлена положительная достоверная корреляция ФНО- α с показателями суточного мониторинга АД: уровнем ДАДсрут, ДАДсрдн, ДАДмакс ночным, АДсрут, АДсрдн, АДсрнч, вариабельностью ДАД в ночное время.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія у підлітків: проблеми та перспективи: зб. доп. наук. симпозиуму. — Харків, 2011. — С. 11–19.
2. Коренев Н.М. Артериальная гипертензия у подростков: факторы стабилизации и прогрессирования / Н.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, Е.М. Носова // Здоровье ребенка. — 2014. — № 3 (54). — С. 6–11.
3. Метаболічні та гемодинамічні особливості артеріальної гіпертензії у підлітків залежно від маси тіла / М.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, В.В. Никонова [та ін.] // Артериальная гипертензия. — 2015. — №1 (39). — С. 36–44.
4. Мэтрэгунэ Н.Г. Значимость адипокинов и инсулинрезистентности в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением / Н.Г. Мэтрэгунэ, Л.И. Бикир-Тхорьяк, С.В. Кожокарь // Перинатология и педиатрия. — 2015. — №4(64). — С. 108–110; doi: 10.15574/PP.2015.64.108
5. Vascular damage in resistant hypertension: TNF- α inhibition effects on endothelial cells / N.R. Barbaro, T. De Araujo, J.E. Tanus-Santos [et al.] // BioMed Research Inter. — 2015. — P. 631594. doi: 10.1155/2015/631594
6. Ewald D.R. Risk factors in adolescent hypertension / D.R. Ewald, L.A. Haldeman // Glob. Pediatr Health. — 2016. — N 3.- P. 2333794X15625159. doi: 10.1177/2333794X15625159
7. Effect of TNF- α and interleukin 1 β on endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric resistance arteries in vitro / R. Wimalasundera, S. Fexby, L. Regan [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 138, N 7. — P. 1285–1294. doi: 10.1038/sj.bjp.0705168
8. Li Y-y. TNF- α G308a gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis involving 2244 participants / Y-y. Li // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, N 4. — P. e35408. doi: 10.1371/journal.pone.0035408
9. The G-308A promoter variant of the TNF- α gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome / S. Sookoian, S.I. García, T.F. Gianotti [et al.] // Am. J. Hypertension. — 2005. — Vol. 18, N 10. — P. 1271–1275. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.04.014
10. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome / J.D. Tune, A.G. Goodwill, D.J. Sassoon, K.J. Mather // Transl Res. — 2017. — Vol. 183. — P. 57–70. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.001

REFERENCES

1. Gorbas' IM. [Epidemiological and medical-social aspects of arterial hypertension]. Arterial'na gipertenziya u pidlitkiv: problemi ta perspektivi. Kharkiv. 2011;11-19. Ukrainian.
2. Korenev NM, Bogmat LF, Nosova EM. [Arterial hypertension in adolescents: factors of stabilization and progression]. Zdorov'e rebenka. 2014;3(54):6-11. Russian.
3. Korenev NM, Bogmat LF, Nikonova VV, et al. [Metabolic and hemodynamic peculiarities of arterial hypertension in adolescents, depending on body weight]. Arterial'naya gipertenziya. 2015;1(39):36-44. Ukrainian.
4. Metregune NG, Bikir-Tkhoryak LI, Kozhokar' SV. [The importance of adipokines and insulin resistance in the development of hypertension in children with overweight and obesity]. Perinatologiya i pediatriya. 2015;4(64):108-10. Russian. doi: 10.15574/PP.2015.64.108
5. Barbaro NR, De Araujo T, Tanus-Santos JE, et al. Vascular damage in resistant hypertension: TNF- α inhibition effects on endothelial cells. BioMed Research International. 2015;631594. doi: 10.1155/2015/631594
6. Ewald DR, Haldeman LA. Risk factors in adolescent hypertension. Glob Ped Health. 2016;3:2333794X15625159. doi: 10.1177/2333794X15625159
7. Wimalasundera R, Fexby S, Regan L, et al. Effect of TNF- α and interleukin 1 β on endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric resistance arteries in vitro. Br J Pharmacol. 2003;138(7):1285-94. doi: 10.1038/sj.bjp.0705168
8. Li Y-y. TNF- α G308a gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis involving 2244 participants. PLoS One. 2012;7(4):e35408. doi: 10.1371/journal.pone.0035408
9. Sookoian S, García SI, Gianotti TF, et al. The G-308A promoter variant of the TNF- α gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. Am J Hypertension. 2005;18(10):1271-75. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.04.014
10. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017;183:57-70. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.001

