

УДК 616.12–008.331.1:053.2/6–612.015

© Коллектив авторов, 2013.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА С ТОЛЩИНОЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Н. Каладзе, Т.Ю. Янина, Н.А. Ревенко

Кафедра педиатрии с курсом физиотерапии ФПО (зав. кафедрой – Н.Н. Каладзе),  
ГУ «Крымский государственный медицинский университета им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

### RELATIONSHIP ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE WITH THE THICKNESS OF THE INTIMA-MEDIA AND BLOOD PRESSURE LEVELS IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.N.Kaladze, T.U.Yanina, N.A. Revenko

#### SUMMARY

This paper presents the study of early disorders of the vascular wall properties of the common carotid artery (CCA) in arterial hypertension (AH) in children. Children surveyed held doppler ultrasound (ultrasonography) CCA with the definition of blood flow velocity parameters and the thickness of the intima-media. And an analysis of the correlation relationships between indicators of ultrasonography and the level of asymmetric dimethylarginine..

### ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АСИМЕТРИЧНОГО ДІМЕТИЛАРГІНИНА З ТОВЩИНОЮ КОМПЛЕКСУ ІНТИМ-МЕДІА І РІВНЕМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ДІТЕЙ

М.М. Каладзе, Т.Ю. Яніна, Н.А. Ревенко

#### РЕЗЮМЕ

У даній статті наведені дані вивчення ранніх порушень властивостей судинної стінки загальної сонної артерії (ЗСА) при артеріальній гіпертензії (АГ) у дітей. Обстеженим дітям проводили ультразвукову доплерографію (УЗДГ) ЗСА з визначенням швидкісних параметрів кровотоку і товщини комплексу інтима-медіа. А також був проведений аналіз кореляційних взаємозв'язків між показниками УЗДГ і рівнем асиметричного диметиларгініна.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сосуды, кровотоки, дети.

В последние годы эксперты ВОЗ выделили семь факторов риска (ФР), достоверно повышающих смертность у населения европейских странах. К этим факторам в приоритетном порядке относят артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемия, курение, ожирение, низкое употребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное употребление алкоголя. В разных странах приоритетная очередность ФР меняется, но повсеместно на первом месте стоит АГ [1,2]. В Украине за последние 25 лет распространенность сердечно-сосудистых заболеваний выросла в три раза, а уровень смертности от них уже составляет 45%, причем значительная доля случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст от 25 до 64 лет. Внедрение в медицинскую практику неинвазивных методов диагностики (дуплексное сканирование сосудов и доплерография, магнитно-резонансная томография, осциллометрия) позволяет выявлять и изучать характер поражения сосудов различного калибра [3,4,8]. Однако остается открытым вопрос: являются ли происходящие изменения в сосудах (утолщение средней оболочки, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса)

первичными, или же это следствие АГ [6]. Изучение состояния артериальной стенки у детей с АГ на ранних стадиях развития заболевания является очень важным, так как позволяет выявить группу риска уже в детском возрасте и определить тактику лечебно-профилактических мероприятий [5,7].

Цель исследования: изучение ранних нарушенных эластических свойств ОСА у детей с ПАГ без значимых признаков поражения органов-мишеней и исследование корреляционных взаимосвязей между выявленными изменениями структуры сосудистой стенки ОСА, данными СМАД и уровнем АДМА.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 114 детей с ПАГ из различных регионов Украины, прибывшие на оздоровление в санаторий «Юбилейный» г.Евпатория. В исследовании не включались дети младше 11 лет и старше 18 лет; дети с вторичной АГ, имеющие паренхиматозные заболевания почек, с нарушением функции щитовидной железы, дети с вторичным ожирением, врожденными пороками сердца. Средний возраст детей с ПАГ составил  $13,8 \pm 0,17$  лет, из них 57 (55%) мальчиков и 46 (45%) девочек. Контрольную

группу (КГ) составили 21 ребенок (средний возраст  $13,7 \pm 0,14$  лет). С целью верификации диагноза и исследования гемодинамических форм АГ всем детям было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью кардиомонитора «DiaCard» (АОЗТ «Сольвейг», г.Киев) с определением среднесуточных показателей систолического АД (СрСутСАД), диастолического АД (СрСутДАД), индекса времени гипертензии (ИВ), суточного индекса (СИ). Протокол СМАД включал измерение АД каждые 30 минут в дневное время (с 6 до 23 часов) и каждый час в ночное время (с 23 до 6 часов).

Всем обследуемым проводили исследование ОСА методом дуплексного сканирования на аппарате SONOLINE SI-450 («Siemens», Германия), оснащенном линейным датчиком 5 МГц. У всех обследуемых детей определяли линейные скорости кровотока (спектральный доплеровский режим): пиковую систолическую скорость кровотока ( $V_{ps}$ ), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{ed}$ ), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМХ), параметры периферического сопротивления (индекс периферического сопротивления – RI, индекс пульсации – PI), показатель эластичности (систолиадиастолическое соотношение – S/D [9]. Для определения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии проводили ультразвуковое исследование в В-режиме дистального участка ОСА по общепринятой методике, предложенной P.Pignolli (1986).

Уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) определяли путем иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора тест-системы ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik», Germany.

Статистический анализ полученных результатов проведен при помощи компьютерного пакета обработки данных Statistica v6 для работы с Windows. Определялись основные статистические характеристики: среднее ( $M$ ), ошибка среднего ( $m$ ) и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных СМАД и в соответствии с классификацией АГ дети были распределены на 2 группы: лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) – 60 (53%) детей, стабильная артериальная гипертензия (САГ) – 54 (47%). Также по данным СМАД у обследуемых детей преимущественно была систолическая гипертензия с повышением АД в дневные часы. Среднесуточные показатели САД и ДАД имели достоверные ( $p < 0,01$ ) отличия в сравнении с КГ (табл. 1). В группе САГ в сравнении с ЛАГ отмечены достоверно ( $p < 0,01$ ) более высокие значения срСут САД, срДн САД. Средний показатель ИВ гипертензии для САД составлял в группе САГ  $53,46 \pm 0,66$ , в группе ЛАГ –  $36,79 \pm 1,76$ , что достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало значения ИВ КГ ( $7,2 \pm 1,31$ ). Таким образом, в группе САГ достоверно высокие значения САД и ДАД ведут к неадекватному нарастанию периферического сопротивления и, соответственно, формированию гиперкинетического типа кровообращения, что является причиной постоянного механического воздействия на эндотелий сосудов.

При анализе суточного профиля по САД из 54 детей с САГ к dippers (СИ 10–20%) были отнесены 21 человек, 27 – к non-dippers (СИ 0–10%), 4 – к over-dippers (СИ более 20%) и 2 – night-peakers (СИ менее 0%). В группе ЛАГ 35 детей были отнесены к dippers, 22 – к non-dippers, 3 – к over-dippers. При анализе СИ по профилю ДАД к non-dippers был отнесен только 1 ребенок, у 99 детей отмечен нормальный уровень ночного снижения ДАД, а 14 детей с избыточным ночным снижением ДАД были отнесены к группе over-dippers. Необходимо отметить, что нарушение циркадианного ритма, особенно недостаточное снижение ночного уровня АД значительно повышает риск поражения органов-мишеней и, в том числе эндотелия сосудистой стенки.

При исследовании экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов выявлены сле-

Таблица 1

Характеристика параметров артериального давления по данным СМАД у детей с ПАГ

Показатель, мм рт.ст.	САГ n=54	ЛАГ n=60	КГ n=21
срСут САД	$134,26 \pm 0,49$ ° ***	$127,03 \pm 0,24$ **	$103,64 \pm 5,83$
срСут ДАД	$73,02 \pm 0,64$ ° **	$70,33 \pm 0,86$ *	$59,21 \pm 3,98$
срДн САД	$139,22 \pm 0,51$ ° ***	$131,73 \pm 0,23$ **	$108,43 \pm 6,03$
срДн ДАД	$76,27 \pm 0,92$ ° *	$74,32 \pm 0,76$ ° *	$63,21 \pm 4,08$
срНоч САД	$114,53 \pm 1,71$ ° **	$110,83 \pm 1,38$	$95,07 \pm 5,99$
срНоч ДАД	$63,50 \pm 0,76$ °	$61,62 \pm 1,12$	$60,86 \pm 4,17$
ИВ САД	$53,46 \pm 0,66$ ***°	$36,79 \pm 1,76$ ***°	$7,2 \pm 1,31$
ИВ ДАД	$12,53 \pm 0,93$ ***°	$9,92 \pm 0,72$ *	$2,9 \pm 0,61$

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ), \*\*\* ( $p < 0,001$ ) – достоверность различия с КГ; ° ( $p < 0,05$ ), °° – ( $p < 0,01$ ) – достоверность различия между группами.

дующие варианты строения: дугообразные изгибы ОСА у 26 (23%) обследуемых, угловые изгибы внутренних сонных артерий у 16 (14%). Выявленные особенности строения не вызвали локальных и системных нарушений гемодинамики. Возможно, причиной дугообразных деформаций ОСА явилась не наследственная патология, а защитная реакция сосудистой системы в ответ на

колебания системного АД и данная перестройка имеет положительный характер, так как не ведет к изменению скоростных параметров кровотока. Комплекс интима-медиа имел обычную экзогенность, дифференцировка на слои сохранялась. Внутрисосудистые образования в сосудах не визуализировались. Значения ТКИМ в группах с САГ и ЛАГ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Толщина комплекса интима-медиа ОСА в зависимости от формы АГ

показатель ТКИМ	КГ	САГ	p <sub>1-2</sub>	ЛАГ	p <sub>1-3</sub>
	1	2		3	
ТКИМ справа, мм	0,66±0,01	0,73±0,01	p<0,01	0,71±0,01	p<0,01
ТКИМ левая, мм	0,68±0,02	0,74±0,02	p<0,01	0,73±0,01	p<0,01

Значения ТКИМ в исследуемых группах не превышали возрастных нормативных значений приведенных в литературе, но были достоверно (p<0,01) выше значений КГ. В группе с ЛАГ ТКИМ равная 0,9 мм обнаружена у 4 (6%) обследуемых детей, в группе САГ – у 8 (15%) детей. Утолщение ТКИМ до 1,2 мм выявлено у 1 (2%) пациента из группы САГ. Таким образом, анализ ТКИМ показал, что даже у детей с ЛАГ могут быть выявлены ранние признаки поражения ОСА.

При оценке в спектральном доплеровском режиме линейных показателей кровотока у обследуемых детей с ПАГ была выявлена неоднородность данных в зависимости от формы АГ (табл.3). У детей с ЛАГ линейные показатели кровотока характеризовались снижением скоростных показателей по сравнению с КГ, отмечалось достоверное

(p<0,01) снижение Ved и TAMX, с одновременным достоверным (p<0,05) повышением индекса периферического сопротивления и индекса пульсации. При САГ указанные изменения линейных показателей кровотока нарастали и дополнительно отмечалось достоверное (p<0,05), в сравнении с ЛАГ, снижение Vps, достоверное (p<0,001) снижение, в сравнении с КГ, Ved и достоверное (p<0,01) повышение систоло-диастолического индекса (С/Д). Так же следует отметить, что наиболее чувствительным маркером изменения уровня периферического сопротивления в бассейне лоцируемой артерии является пульсационный индекс, а уменьшение Vps или Ved кровотока ОСА приводило к достоверному (p<0,01) увеличению PI (2,02±0,05) в сравнении с КГ (1,86±0,08), что указывало на повышение тонуса и сопротивления в ОСА детей с ПАГ.

Таблица 3

Линейные показатели кровотока ОСА у детей с ПАГ

ОСА	ЛАГ	САГ	КГ
Vps, мм/с	133,25±3,0	124,37±3,64 °	119,14±5,48
Ved, мм/с	33,03±0,91 **	28,13±0,90 ***	36,57±1,23
TAMX, мм/с	56,53±1,13 **	56,43±1,38	60,86±1,89
RI	0,76±0,01*	0,79±0,01*	0,73±0,02
PI	1,95±0,04*	2,02±0,05**	1,86±0,08
С/Д	5,06±0,10	5,32±0,12 ** °	5,04±0,23

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – достоверность различия в сравнении с КГ, ° (p<0,05), °° – (p<0,01) достоверность различия между группами.

При анализе полученных показателей в зависимости от суточного профиля САД было выявлено: в группе *dippers* в сравнении с *non-dippers* было отмечено достоверное повышение (p<0,01) Vps ОСА (121,23±3,13 мм/с против 113,04±4,08 мм/с), а также достоверное (p<0,05) повышение С/Д в группе *night-peakers* (5,22±0,23), что свидетельствовало о снижении эластичности ОСА у детей этих групп.

Проведенный анализ АДМА, как основного маркера функционального состояния сосудов, показал, что у детей с ПАГ уровень АДМА плазмы крови колебался от 0,34 мкмоль/л до 0,90 мкмоль/л. Средний уровень АДМА составил 0,64±0,017 мкмоль/л, что достоверно (p<0,01) превышало уровень КГ (0,27±0,02 мкмоль/л). При изучении уровня АДМА в зависимости от формы заболевания достоверно (p<0,001) высокий уровень АДМА

отмечался как при САГ (0,66±0,02 мкмоль/л), так и при ЛАГ (0,57±0,03 мкмоль/л,  $p<0,001$ ) по сравнению с КГ. При сравнении между группами также было отмечено достоверное ( $p<0,01$ ) отличие уровня АДМА в группе САГ по сравнению с ЛАГ.

Данные АДМА в зависимости от СИ САД представлены в таблице 4. Недостаточное сниже-

ние АД в ночное время сопровождалось достоверным повышением уровня АДМА в сравнении с КГ ( $p<0,001$ ) и с группой *dippers* ( $p<0,05$ ), а в группе *night-peakers* уровень АДМА достоверно ( $p<0,001$ ) превышал уровень КГ в 1,8 раза, что подтверждает факт высокого риска развития поражений органов-мишеней в этой группе.

Таблица 4

Уровень АДМА в зависимости от характера суточного ритма САД

	Dippers СИ 10–20% (n=51)	Non-dippers СИ 0–10% (n=54)	Over-dippers СИ > 20% (n=7)	Night-peakers СИ < 0% (n=2)	КГ (n=21)
	1	2	3	4	
АДМА, мкмоль/л	0,58±0,03*	0,66±0,02***	0,63±0,04**	0,69±0,01***	0,37±0,01
		$p_{1-2}^{\circ}$		$p_{1-4}^{\circ\circ\circ}$	

Примечания: \* – ( $p<0,05$ ), \*\* – ( $p<0,01$ ), \*\*\* – ( $p<0,001$ ) достоверность различия с группой контроля;  $\circ$  – ( $p<0,05$ ),  $\circ\circ\circ$  – ( $p<0,001$ ) – достоверность различия между группами.

При изучении взаимосвязей между уровнем АДМА и показателями СМАД выявлена прямая корреляционная связь с срСутСАД ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), срДнСАД ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), срНочСАД ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ), ИВ АГ ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ). Уровень АДМА в сыворотке крови достоверно коррелировал с ТКИМ ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ) и отрицательно коррелировал с ТАМХ в ОСА ( $r=-0,46$ ,  $p<0,01$ ). Множественный регрессионный анализ показал, что уровень АДМА сыворотки крови является независимым предиктором повреждения структуры ОСА у подростков с ПАГ.

#### ВЫВОДЫ

У детей с ПАГ наблюдается изменения ТКИМ ОСА, которые по мере прогрессирования и стабилизации АГ имеют тенденцию к прогрессированию. Нарушение циркадианного ритма, особенно недостаточное снижение ночного уровня АД, сопряжено с поражением ОСА. При ПАГ у детей наблюдается достоверное ( $p<0,01$ ) повышение уровня АДМА в сыворотке крови. Анализ корреляционных связей между АДМА и показателями СМАД подтверждает причастность данной аминокислоты к прогрессированию АГ у детей. Наличие взаимосвязи АДМА с ТКИМ и линейными показателями кровотока ОСА говорит о значении данного маркера в формировании ранних цереброваскулярных изменений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., De Backer G.,

Dominiczak A. et al. // Eur. Heart. J. – 2007. – №8. – P. 1462–1536.

2. Глобальное бремя артериальной гипертензии. Мировая статистика. // Medicine review. – 2009. – №4. – С. 6–11.

3. Волосовец А.П., Артериальная гипертензия у детей и подростков: современные подходы к диагностике и лечению / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз // Therapia, Украинский медицинский вестник. – 2010. – №2. – С. 44.

4. Артеріальна гіпертензія у підлітковому віці – напрямки антигіпертензивної терапії / Коренев Н.М., Л.Ф. Богмат, О. М. Носова и др. // Современная педиатрия. – 2011. – №5(39). – С. 130–134.

5. Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Захаров В.В. Особливості ремоделювання серця у підлітків із ПАГ // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 3. – С. 5–9.

6. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Н. Родионов, И.О. Блохин, М. М. Галагудза, Е.В.Шляхто, С.Р. Ленц // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, №8. – С. 306–314.

7. Взаимосвязь толщины комплекса интимамедиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления / Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 23–24.

8. Вплив добового профілю артеріального тиску на формування уражень органів мішеней у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією / Н. М. Коренев, Л. Ф. Богмат, Е. М. Носова [та ін.] // Совр. педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 123–128.

9. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М. – Реальное время. 2004. – 304 с.