

# СОСТОЯНИЕ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Н. Каладзе, И.Б. Зюкова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Цель:** изучение состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у детей с артериальной гипертензией (АГ).

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 132 ребенка с АГ в возрасте 12–16 лет. В контрольную группу вошли 20 здоровых детей. Пациенты были распределены на две группы: лабильная АГ – 71 (54%) и стабильная АГ – 61 (46%). Всем детям проводили общеклинические и лабораторные исследования, определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола в сыворотке крови, суточное мониторирование артериального давления.

**Результаты.** Установлены изменения в стресс-реализующей системе организма у детей с АГ, проявляющиеся угнетением продукции АКТГ, усилением секреции кортизола. Наиболее выраженные изменения наблюдались у детей со стабильной АГ и у лиц мужского пола.

**Выводы.** Выявленные у детей с АГ изменения характерны для хронического стресса, являются защитной реакцией организма и свидетельствуют о перенапряжении нейроэндокринного канала регуляции.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гормональная регуляция, адренокортикотропный гормон, кортизол, стресс, дети.

## Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – наиболее распространенное на сегодняшний день хроническое заболевание человека во всем мире, в том числе и на Украине. Артериальная гипертензия (АГ) сокращает продолжительность жизни, является фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта. С современной точки зрения, ЭАГ – это мультифакторное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды при наличии генетически предопределенных поломок механизмов регуляции АД и на фоне закономерно возникающих патофизиологических и инволютивных процессов в организме, которые могут влиять на механизмы регуляции АД [2,3,5,6].

На сегодняшний день можно без преувеличений сказать, что стресс является обязательной частью жизни любого человека. Ганс Селье (1956) сформулировал понятие о стрессе как общем неспецифическом адаптационном синдроме организма. Стресс характеризуется рядом последовательно сменяющихся стадий тревоги, резистентности и истощения (Г. Селье, 1974, 1979). Ученый экспериментально обосновал существование адренокортикального механизма стресс-реакции, а также ввел понятие эустресса и дистресса (1974, 1981). Стресс-реакция – это не только способ достижения резистентности. В ряде случаев возможна трансформация реакции адаптации в реакцию дезадаптации, повреждения, когда стрессорная реакция способствует развитию болезней, так называемых «болезней адаптации». По Г. Селье болезнь – цена, которой расплачивается организм за борьбу с факторами, вызывающими стресс.

Г.Ф. Ланг и А.Л. Мясников называли ЭАГ «болезнью неотреагированных эмоций» [4,6,9].

Учитывая теорию стресса, можно выделить следующие факторы, ведущие к развитию гипертензии:

- сосудосуживающий эффект катехоламинов;
- закрепление симпатической активности при повторяемости ее стимуляции;
- развитие «перенастройки» барорецепторов каротидного синуса и аорты на повышенный уровень АД;
- избыток глюкокортикоидов, приводящий к повышению тонуса сосудодвигательного центра и повышению натрия в крови;

- активация симпато-адреналовой системы.

Под воздействием стресса активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГНЧС). Активация передних и средних ядер гипоталамуса приводит к высвобождению рилизинг-факторов, либеринов, которые направляют функцию переднего гипофиза, его секрецию тропных гормонов. В частности освобождается кортикотропин-рилизинг-гормон, стимулирующий синтез и секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует выделение глюкокортикоидов (ГК) надпочечниками. Также под воздействием стресса происходит активация заднего гипоталамуса, что приводит к повышению тонуса симпатико-адреналовой системы. При этом повышается тонус симпатической нервной системы, усиливается освобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний, а из мозгового вещества надпочечников выделяется в кровь адреналин. Таким образом, происходит перестройка защитных систем организма, адаптация к действию стрессора и развивается неспецифическая стресс-реакция, устанавливаются новые межэндокринные взаимоотношения. Но если стрессор действует на организм длительно, а сила раздражителя велика и не происходит полной адаптации организма к его действию или активация антистрессовой адаптации оказывается недостаточной для устранения отрицательного воздействия стресса, то эустресс переходит в дистресс, что далее приводит к хроническому неконтролируемому процессу, включающего в себя все органы и системы организма человека.

В связи с этим **целью** нашего исследования явилось изучение состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у детей с артериальной гипертензией.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 132 ребенка с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 12–16 лет (средний возраст 13,87 ± 1,46). В контрольную группу (КГ) вошли 20 здоровых детей. Пациенты с вторичной АГ в исследование не включались.

Все больные были распределены в зависимости от возраста, пола, диагноза. На момент обследования, в соответствии с классификацией АГ, дети были распределены на две группы: лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) –

71 (54%) и стабильная артериальная гипертензия (САГ) – 61 (46%). В исследуемой группе преобладали мальчики – 87 (66%), девочек было 45 (34%).

Всем детям проводили общеклинические и лабораторные исследования. Определение уровня адренокортикопного гормона (АКТГ), кортизола в сыворотке крови проводили с использованием метода иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов тест-систем ООО «Компания Алкор Био» (г. Санкт-Петербург) и «ACTH ELISA EIA» DRG Germany.

Суточное мониторирование АД осуществляли с использованием аппарата «DiaCard» (АОЗТ «Сольвейг», г. Киев) с определением среднесуточных показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), индекса времени гипертензии (ИВ) и суточного индекса (СИ). Протокол 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).

Статистический анализ полученных результатов проведен при помощи компьютерного пакета обработки данных Statistica V6 для работы в среде Windows. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя показатели средних величин АД, мы выявили достоверное повышение уровня АД, как в днев-

ное, так и в ночное время, по сравнению с данными КГ. Как видно из табл. 1, средние показатели САД выходили за пределы 95%, а диастолического не выходили за пределы 90%, но были достоверно выше показателей КГ ( $p < 0,001$ ). Более высокие цифры САД фиксировались у детей в группе с САГ, достоверно ( $p < 0,001$ ) отличные от группы детей с ЛАГ. САД в исследуемых группах превышало показатели КГ в среднем в 1,25 раза ( $p < 0,001$ ), а ДАД – в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ).

При изучении уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у детей с АГ (табл. 2) выявлено снижение уровня АКТГ до  $14,07 \pm 0,63$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), повышение уровня кортизола до  $491,93 \pm 13,18$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными КГ. При изучении уровней АКТГ и кортизола в зависимости от формы заболевания у детей с САГ было выявлено более низкое содержание уровня АКТГ – в 1,8 раза и высокое содержание кортизола – в 1,75 раза по сравнению с данными КГ ( $p < 0,001$ ), а также в 1,2 раза выше, чем в группе детей с ЛАГ ( $p < 0,001$ ).

При изучении уровней кортизола и АКТГ в зависимости от длительности заболевания (табл. 3) были выявлены следующие изменения: при увеличении продолжительности заболевания уровень кортизола возрастал и уже при длительности заболевания два года и более становился выше в 1,7 раза по сравнению с данными КГ ( $p < 0,001$ ); уровень АКТГ при длительности заболевания 2 года и более снижался и становился в 1,8 раза ниже по сравнению с КГ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Показатели параметров артериального давления по данным СМАД у детей с разными формами АГ

Показатель, мм рт.ст.	Все дети с АГ (n=132)	САГ (n=61)	ЛАГ (n=71)	КГ (n=20)
срСут САД	$131,77 \pm 0,67$ ***	$136,8 \pm 0,95$ ***	$128,28 \pm 0,76$ *** **	$103,47 \pm 1,36$
срСут ДАД	$71,78 \pm 0,52$ ***	$72,22 \pm 0,87$ ***	$71,14 \pm 0,81$ ***	$59,21 \pm 0,93$
срДн САД	$135,09 \pm 0,71$ ***	$139,88 \pm 0,92$ ***	$132,74 \pm 1$ *** **	$108,21 \pm 1,4$
срДн ДАД	$74,67 \pm 0,61$ ***	$76,1 \pm 1,06$ ***	$74,14 \pm 0,83$ ***	$63,1 \pm 0,95$
срНоч САД	$115,5 \pm 0,76$ ***	$118,69 \pm 1,17$ ***	$112,91 \pm 1,18$ *** **	$95 \pm 1,48$
срНоч ДАД	$63,01 \pm 0,71$ ***	$62,04 \pm 1,14$ ***	$63,97 \pm 1,17$ ***	$52,05 \pm 0,97$
ИВ САД %	$36,17 \pm 1,42$ ***	$49,2 \pm 2,2$ ***	$27,91 \pm 1,75$ *** **	$1,49 \pm 0,28$
ИВ ДАД %	$8,92 \pm 0,57$ ***	$9,75 \pm 0,99$ ***	$8,57 \pm 0,9$ ***	$1,08 \pm 0,16$
СИ САД %	$8,69 \pm 0,38$ ***	$7,88 \pm 0,77$ ***	$9,59 \pm 0,45$ *** *	$14,16 \pm 0,51$
СИ ДАД %	$13,96 \pm 0,33$ ***	$13,62 \pm 0,62$ ***	$14,09 \pm 0,4$ **	$15,63 \pm 0,61$

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$ , \*  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами, \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различия с КГ.

Таблица 2

Показатели АКТГ и кортизола у детей с артериальной гипертензией в зависимости от формы заболевания

Обследованные дети	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа (n=20)	$23,66 \pm 0,53$	$308,83 \pm 16,8$
Все дети с АГ (n=132)	$14,07 \pm 0,63$ ***	$491,93 \pm 13,18$ ***
Дети с ЛАГ (n=71)	$13,5 \pm 0,57$ ***	$448,63 \pm 17,06$ ***
Дети с САГ (n=61)	$13,09 \pm 0,89$ ***	$540,33 \pm 18,07$ *** **

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий с группой здоровых лиц; \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий между группами исследования.

Таблица 3

Показатели АКТГ и кортизола у детей с артериальной гипертензией в зависимости от длительности заболевания

Обследованные дети	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа (n=20)	$23,66 \pm 0,53$	$308,83 \pm 16,8$
Длительность заболевания до 1 года (n=51)	$14,65 \pm 1,46$ ***	$436,86 \pm 28,06$ ***
Длительность заболевания от 1 до 2 лет (n=52)	$14,69 \pm 1,02$ ***	$493,07 \pm 20,43$ ***
Длительность заболевания более 2 лет (n=29)	$13,08 \pm 0,94$ ***	$525,72 \pm 20,14$ ***

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий с группой здоровых лиц.

Таблица 4

## Показатели АКТГ и кортизола у детей с артериальной гипертензией в зависимости от пола и формы заболевания

Обследованные дети	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л
Контрольная группа (n=20)	23,66±0,53	308,83± 35,07
Мальчики с САГ (n=51)	13,05±0,97***	549,3±19,14***
Мальчики с ЛАГ (n=36)	14,34±1,35***	457,46±23,09***
Девочки с САГ (n=9)	13,34±2,04***	492,13±51,56***
Девочки с ЛАГ (n=36)	13,38±1,03***	438,1±25,65***

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$  — достоверность различий с группой здоровых лиц.

Таблица 4

## Корреляционные взаимосвязи между показателями АКТГ, кортизола и параметрами артериального давления по данным СМАД

Показатель	Все дети с АГ (n=132)		САГ (n=61)		ЛАГ (n=71)	
	кортизол	АКТГ	кортизол	АКТГ	кортизол	АКТГ
Кортизол		-0,32		-0,4		-0,26
АКТГ	-0,32		-0,4		-0,26	
срСут САД	0,32	0,26		0,33		
срСут ДАД	0,23					
срДн САД	0,23			0,36		
срНоч САД	0,3		0,3		0,3	
срНоч ДАД	0,24		0,43	0,26	0,43	
ИБ САД	0,46				0,38	-0,6
ИБ ДАД	0,22					-0,4
СИ САД	-0,43	-0,26		-0,3	-0,48	-0,47
СИ ДАД					-0,32	-0,32

Анализируя уровни гормонов в зависимости от пола и клинической формы (табл. 4), нами были выявлены следующие изменения: наиболее высокие показатели кортизола фиксировались у мальчиков с САГ  $549,3 \pm 19,14$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), также у этих детей было более низкое содержание АКТГ  $13,05 \pm 0,97$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Для выяснения взаимного влияния исследуемых гормонов был проведен корреляционный анализ (табл. 5), который выявил у всех детей с АГ достоверную положительную связь между кортизолом и длительностью заболевания ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), кортизолом и средними показателями АД и отрицательную корреляционную связь между кортизолом и АКТГ ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ), СИ САД ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

При изучении корреляционных связей у детей с ЛАГ мы выявили отрицательную связь между кортизолом и АКТГ ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), СИ САД ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ), СИ ДАД ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ), между АКТГ и ИВ САД ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ), ИВ ДАД ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ), СИ САД ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ), СИ ДАД ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Выявленные взаимосвязи между кортизолом и АКТГ, а также корреляционная взаимосвязь с показателями АД у детей с ЛАГ, расценивались как сохранение внутрисистемных регуляторных механизмов, обеспечивающих физиологическое

состояние сердечнососудистой системы (ССС), и свидетельствовали о напряжении нейрогуморального уровня регуляции АД и характеризовали отношения между эндокринной системой и ССС как защитно-приспособительные.

В группе детей с САГ усиливалась обратная корреляционная связь между кортизолом и АКТГ ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ) и оставалась слабая отрицательная корреляционная связь между АКТГ и СИ САД ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Сохраняющаяся отрицательная корреляционная связь между кортизолом и АКТГ свидетельствовала о сохранении регулирующего влияния гипофиза на активность коры надпочечников у детей с САГ.

## Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у детей с АГ происходит перестройка защитных систем организма, отмечаются изменения в стресс-реализующей системе организма, проявляющиеся в угнетении продукции АКТГ, усилении секреции кортизола, что свидетельствовало о повышенной активности коры надпочечников при сниженной выработке тропного гормона. Вышеперечисленные изменения характерны для хронического стресса, являются защитной реакцией организма и свидетельствуют о перенапряжении нейроэндокринного канала регуляции у детей с АГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия: Практическое руководство для врачей Центрального федерального округа РФ // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова и И. Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005. — С. 784.
2. Бойцов С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / С. А. Бойцов // Consilium medicum. — 2004. — № 4 (5). — С. 315—20.
3. Волосовец А. П. Артериальная гипертензия у детей и подростков: современные подходы к диагностике и лечению / А. П. Волосовец, С. П. Криволюстов, Т. С. Мороз // Theoria. Укр. мед. вестн. — 2010. — № 2. — С. 44.
4. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. — М., 1997.
5. Кокорин В. А. Современные аспекты методики измерения артериального давления / В. А. Кокорин, Н. А. Волов //

- Рос. кардиологич. журн. — 2006. — июнь. — С. 117–122.
6. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. — СПб., 2002.
  7. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь / Г. Ф. Ланг. — Л., 1950.
  8. Леонтьева И. В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков / И. В. Леонтьева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2006. — №5. — С. 7–18.
  9. Порушення добового профілю артеріального тиску у дітей з вегетативними дисфункціями Майданик В. Г., Хайтович М. В., Місюра Л. І. [та ін] // ПАГ. — 2003. — № 6. — С. 23–28.
  10. Порядин Г. В. Стресс и патология / Г. В. Порядин. — М. : РГМУ, 2009.
  11. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 4 : Прил. — 32 с.
  12. Розанов В. Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. ... д-ра мед наук / В. Б. Розанов. — М., 2007. — 42 с.
  13. Шулуток Б. И. Артериальная гипертензия 2000. / Б. И. Шулуток. — СПб., 2001.
  15. Guyton A.C. // Hypertension. — 1987. — Vol. 10. — P. 1–6.
  16. Guidelines for management of arterial hypertension. European Society of Hypertension. European Society of Cardiology // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–53.
  17. Folkow B. // Physiol Rev. — 1982. — Vol. 62. — P. 347–504.
  18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 Report) // JAMA. — 2003. — Vol. 289 (19).
  19. Kaplan N. Kaplans Clinical hypertension. — 8th edition. — Dallas 2002.

### СТАН СТРЕС-РЕАЛІЗУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*М.М. Каладзе, І.Б. Зюкова*

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Симферополь, Україна

**Мета:** вивчення стану гіпофізарно-наднирничкової системи у дітей з артеріальною гіпертензією (АГ).

**Пацієнти і методи.** У дослідження було включено 132 дитини з АГ віком 12–16 років. У контрольну групу увійшли 20 здорових дітей. Пацієнти були розподілені на дві групи: лабільна АГ — 71 (54%) і стабільна АГ — 61 (46%). Усім дітям проводили загальноклінічні і лабораторні дослідження, визначення рівня адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу у сироватці крові, добове моніторування артеріального тиску.

**Результати.** Встановлені зміни у стрес-реалізуючій системі організму у дітей з АГ, що проявлялися пригніченням продукції АКТГ, посиленням секреції кортизолу. Найбільш виразні зміни спостерігалися у дітей зі стабільною АГ та в осіб чоловічої статі.

**Висновки.** Виявлені у дітей з АГ зміни притаманні хронічному стресу, є захисною реакцією організму і свідчать про перенапруження нейроендокринного каналу регуляції.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гормональна регуляція, адренокортикотропний гормон, кортизол, стрес, діти.

### STATE OF STRESS — IMPLEMENTED SYSTEM IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*N.N. Kaladze, I.B. Zyukova*

SI «S.I. Georgievskiy Crimea State Medical University», Simferopol, Ukraine

**Objective:** To study the state of the pituitary-adrenal axis in children with arterial hypertension (AG).

**Patients and methods.** The study included 132 children with AG in the age of 12–16 years. To the control group consisted of 20 healthy children. Patients were divided into two groups: labile AG — 71 (54 %) and stable AG — 61 (46%). All children underwent general clinical and laboratory studies, determination of the level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol in the blood serum, daily blood pressure monitoring.

**Results.** There are found changes of stress-implemented system of the body in children with AG, manifested by inhibition of ACTH production and increased cortisol secretion. The most pronounced changes were observed in children with stable AG and in males.

**Conclusions.** Find out changes in children with AG are common for chronic stress and evidence of defensive reaction of the organism and indicates about overexertion of the neuroendocrine channel of regulation.

**Key words:** arterial hypertension, hormonal regulation, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, stress, children.

### Сведения об авторах:

**Каладзе Николай Николаевич** — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом физиотерапии ФПО ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского». Адрес: г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел. +38(06569) 6-22-01

**Зюкова Ирина Борисовна** — ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского». Адрес: г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел. +38(06569) 9-50-50.

Статья поступила в редакцию 13.05.2013 г.