



УДК 616.12 – 008.331.1 – 056.52 – 06:616.36/.361

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Горленко О.М., Сочка Н.В., Дебрецені О.В., Радовецька Г.В., Ленченко А.В.,
Александров О.Ю., Переста М.І., Брч В.В., Піріді В.Л.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих
хвороб, м. Ужгород*

Резюме. Для вирішення поставленої мети було обстежено 80 дітей із діагнозом первинна артеріальна гіпертензія в асоціації з ендотеліальною дисфункцією і сформовано 2 групи: 1 група, n = 40 пацієнтів, які отримували базове лікування (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту III покоління, лізиноприл); 2 група, n = 40 пацієнтів, які отримували оптимізоване лікування (базове лікування було доповнене препаратом лецитин «Pharmetics Inc»). Виявлено порушення ланок гомеостазу у дітей з АГ, зокрема ліпідограми, мінерального обміну, в системі ендогенної антиоксидантної системи, рівнях інтенсивності запальної відповіді дитячого організму та стану гемостазіограми. Доведено ефективність оптимізованого лікування АГ при додаванні хворим препарату есенціальних фосфоліпідів (лецитину), а також його вплив на функції ендотелію.

Ключові слова: підлітки, первинна артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, лікування.

The essential phospholipids influence on functional parameters in children with Arterial Hypertension

Horlenko O.M., Sochka N.V., Debrecei O.V., Radovetskaya G.V., Lenchenko A.V., Aleksandrov O.Yu., Peresta M.I., Brych V.V., Piridi V.L.

Summary. The date is devoted to the problem of optimization of the treatment of children with primary hypertension and endothelial dysfunction according to changes in clinical and morphological characteristics. To solve this objective 80 children diagnosed with primary hypertension and endothelial dysfunction syndrome were examined and divided into two groups: 1 group, n = 40 patients, used basic treatment (Angiotensin-converting Enzyme inhibitor, lisinopril, third generation), group 2, n = 40 patients, who used optimized treatment (with the inclusion to the basic treatment of lecithin «Pharmetics Inc» in the age dose). Problems with homeostasis were found in the case of adolescents with primary arterial hypertension and endothelial dysfunction, including lipidogram, mineral metabolism, in the endogenous antioxidant system, the level of intensity of child's organism inflammatory response and the coagulogram condition. Based on cytokine profile tests and the antibody production of child's organism, the morphofunctional characteristics of the heart and blood vessels, the clinical and pathogenetic significance of endothelial dysfunction of adolescents with primary arterial hypertension were confirmed. The efficiency of optimized treatment has been proved in the case of adolescents with primary arterial hypertension and endothelial dysfunction when they used basic treatment with the inclusion of essential phospholipids (lecithin) and its positive effect on endothelial function.

Key words: adolescent, arterial primary hypertension, endothelial dysfunction, treatment.

Вступ

Згідно з сучасними уявленнями, артеріальна гіпертензія (АГ) – це багатофакторне захворювання, розвиток якого обумовлений взаємодією генетичних порушень і набутих змін регуляції кровообігу і розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних чинників, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одно-

го варіанта перебігу АГ в інший у одного і того ж хворого [1].

Аналіз результатів дослідження АГ у дітей і підлітків, проведений Букатиним М.В. та співавт. (2006), виявив тенденцію до росту АГ в більшому ступені у підлітків, що мешкають у містах, у порівнянні з дітьми сільської місцевості. Одним із пояснень цієї тенденції вважають той факт, що «соціальний тягар» у міських дітей у середньому в 1,5 рази вищий,



ніж у сільських (вищий рівень гіподинамії, поширеності шкідливих звичок, більша інтелектуальна завантаженість, значна кількість дітей знаходяться в умовах хронічного психоемоційного стресу тощо) [2].

Встановлено, що відносний ризик розвитку АГ збільшується в 4,2 разу в дітей, що проводять за моніторами комп'ютерів і екраном телевізора більше 2 годин на добу в порівнянні з однолітками, що присвячують цьому дозвіллю не більше 1 години [3].

Таким чином, АГ у наш час розглядають як поліетіологічне захворювання. Чинники, що призводять до його розвитку, умовно поділяють на ендогенні та екзогенні. До ендогенних чинників відносять спадковість, масу тіла, зріст, стать, особистісні характеристики, до екзогенних – харчування, низьку фізичну активність, психоемоційні навантаження, куріння, підвищене споживання солі [4, 5, 6].

Мета дослідження

Оптимізація лікування дітей з АГ в асоціації з ЕД шляхом вивчення клініко-морфологічних характеристик порушень серцево-судинної системи та використання есенціальних фосфоліпідів для корекції ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи

Нами відібрано 80 підлітків у віці 15-17 років (середній вік – $16,0 \pm 0,11$), серед них – 32 хлопців ($40,0 \pm 7,75$) і 48 дівчат ($60,0 \pm 7,75$), у яких ідентифіковано ДЕ. Середній зріст підлітків складав $172,0 \pm 0,99$ см ($174,50 \pm 1,26$ см у хлопців та $162,50 \pm 0,68$ см у дівчат), що відповідає 50 центилі, маса тіла – $46,0 \pm 1,01$ кг ($49,5 \pm 1,61$ кг у хлопців та $46,0 \pm 1,24$ кг у дівчат), що відповідає 10 центилі у дітей, як хлопчиків, так і дівчат. Для проведення лікувально-профілактичних заходів основний контингент із діагнозом ПАГ в асоціації з ДЕ було розділено на 2 підгрупи по 40 підлітків та призначено одній підгрупі базове лікування, згідно з Наказом МОЗ України від 19.07.2005 року №362, та другій підгрупі було призначено оптимізоване лікування, яке включало базове з додаванням препарату есенціальних фосфоліпідів (лецитину) ліцензія («Pharmetics Inc.», Канада, МОЗ України від 04.09.2008 року, реєстраційний номер: №3568). ЕФЛ – це фосфоліпідні екстракти високого очищення, отримані з соєвих бобів, що містять ненасичені жирні кислоти. Препарати

есенціальних фосфоліпідів володіють мембранотропними властивостями; метаболічним і гепатопротекторним ефектами; регулюють ліпідний і вуглеводний обмін. Есенціальні фосфоліпіди – основні елементи в структурі клітинної оболонки і клітинних органел (мітохондрій). Лікування есенціальними фосфоліпідами призводить до значного поліпшення біохімічних показників, таких як сироваткові АЛАТ, АсАТ, а також до зменшення некрозу і запалення.

Результати досліджень

За нашими даними можна ідентифікувати такі позитивні впливи призначення оптимізованого лікування. Ендогенні антиоксиданти діляться на 3 великі групи: перша група представлена антиоксидантними ферментами, які є головними чинниками АОС організму. Це СОД, каталаза і глутатіон-пероксидаза. Ми досліджували антиоксиданти 2 і 3 груп. Розглядаючи показники контролю за лікуванням дітей з АГ з ДЕ, в ракурсі нормалізації антиоксидантної системи, ми отримали такі результати. Після проведення обстеження та аналізу маркерів, які представляють антиоксиданти 2 та 3 груп ендогенного захисту, було виявлено, що антагоністи другої групи – неферментні білкові антиоксиданти, представлені такими білками, як трансферин, альбумін, які володіють ферментативною дією, мали тенденцію до підвищення, зокрема рівня трансферину (з $2,47 \pm 0,09$ г/л до $3,51 \pm 0,18$ г/л та з $2,27 \pm 0,12$ г/л до $3,60 \pm 0,18$ г/л, $p < 0,05$, відповідно по групах та у порівнянні з даними контрольної групи $2,51 \pm 0,08$ г/л) особливо показове у групі дітей, які отримували оптимізоване лікування, але також знаходиться на верхній межі референції і розцінюється як активація антиоксидантної системи дитячого організму. Така ж картина спостерігається за нашими даними і в рівнях альбуміну при динамічному дослідженні (з $52,23 \pm 0,18\%$ до $57,14 \pm 0,48\%$ та з $52,69 \pm 0,31\%$ до $59,24 \pm 0,39\%$ відповідно по групах та в порівнянні з даними контрольної групи $7,14 \pm 0,48\%$).

Антиоксиданти третьої групи є в основному в плазмі і представлені, ліпопротеїдами клітинних мембран, водорозчинні та жиророзчинні. Найбільш поширені водорозчинні, які ми досліджували, це рівні сечової кислоти, білірубину. Гіперурікемія ($СК > 0,32$ ммоль/л) після лікування була виявлена у 2 дівчат – 2,50 %. Достовірне зниження сечової



кислоти спостерігалось у групі дітей з оптимізованим лікуванням (з $0,30 \pm 0,01$ ммоль/л до $0,21 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,05$) з тенденцією до наближення до даних контрольної групи ($0,17 \pm 0,01$ ммоль/л). Зниження ендогенного синтезу сечової кислоти в результаті дає нормалізацію ферментативних порушень метаболізму. Референтний рівень загального білірубину підтвердив достовірно зниження його рівня, більш виражене у групі дітей, які отримували оптимізовану схему лікування (з $16,28 \pm 0,51$ мкмоль/л та $15,99 \pm 0,36$ мкмоль/л до $10,31 \pm 0,48$ мкмоль/л та $8,22 \pm 0,11$ мкмоль/л і порівняно з контрольною групою $6,17 \pm 0,63$ мкмоль/л, $p < 0,05$), що свідчить про покращення детоксикаційних характеристик та метаболічної функції печінки.

Жиророзчинні антиоксиданти головним чином зв'язані з клітинною мембраною і ліпопротеїдами. За даними показників цієї категорії у нашому дослідженні спостерігається зниження АпоВ/АпоА-1 в 2,5 та 3,5 рази відповідно по групах та достовірно зниження рівня Апо В (з $1,52 \pm 0,02$ г/л до $1,06 \pm 0,04$ г/л та з $1,54 \pm 0,03$ г/л до $0,67 \pm 0,05$ г/л відповідно по групах). Співвідношення АпоВ/АпоА-1 вказує на ризик ССЗ незалежно від рівня ліпідів, пов'язаних із холестеринном, і навіть у тому випадку, коли рівень цих ліпідів у нормі.

Спостерігалось незначне абсолютне варіювання в межах референції рівнів ТТГ та Т4 в групі дітей із ПАГ з ДЕ в динаміці незалежно від методу лікування. Рівні антитіл до кардіоліпіну IgM у динаміці були особливо презентативними (зниження з $13,74 \pm 1,16$ Мо/мл до $5,68 \pm 0,93$ Мо/мл та з $13,71 \pm 1,1$ Мо/мл до $1,69 \pm 0,34$ Мо/мл відповідно по групах проти $5,19 \pm 0,38$ Мо/мл даних контрольної групи, $p < 0,001$) в 2,5 та 8 разів. Дані ідентифіковані після лікування в межах референції. Також спостерігалось достовірно зниження IgG тільки в групі, яка отримувала оптимізоване лікування (з $7,67 \pm 0,82$ Мо/мл до $3,26 \pm 0,28$ Мо/мл проти $3,24 \pm 0,27$ Мо/мл даних контрольної групи, $p < 0,05$), але в межах референтних величин.

Запальна відповідь організму. При динамічному аналізі цитокінового профілю при обстеженні дітей з ПАГ з ДЕ спостерігається достовірно підвищення ІЛ-4 в 4 і 5 разів (з $0,53 \pm 0,07$ пг/мл до $2,03 \pm 0,21$ пг/мл та з $0,48 \pm 0,06$ пг/мл до $2,60 \pm 0,22$ пг/мл відповідно по групах проти $1,98 \pm 0,14$ пг/мл контрольної групи, $p < 0,001$) в межах референції. Зниження рівня

ІЛ-8 (з $11,92 \pm 0,95$ пг/мл до $4,59 \pm 0,40$ пг/мл та з $11,03 \pm 0,48$ пг/мл до $4,18 \pm 0,16$ пг/мл відповідно по групах проти $3,99 \pm 0,26$ пг/мл даних контрольної групи, $p < 0,05$), майже в однакових пропорціях, також асоціювало зі зниженням ФНП-α (з $29,05 \pm 1,72$ пг/мл до $15,58 \pm 1,11$ пг/мл та з $28,02 \pm 1,36$ пг/мл до $12,27 \pm 2,05$ пг/мл проти $7,18 \pm 0,76$ пг/мл даних контрольної групи, $p < 0,001$), але знаходилися в межах референтних величин.

При інтерпретації динамічних показників імунограми під впливом лікування даних таблиці, показники, що характеризують запальну реакцію організму, мають достовірно зниження рівнів із превалюванням в групі дітей, які отримували оптимізоване лікування. Рівень α1-антитрипсину знизився в 1,2 та 1,5 рази відповідно по групах майже (з $2,095 \pm 0,08$ г/л до $1,70 \pm 0,07$ г/л та з $2,10 \pm 0,04$ г/л до $0,68 \pm 0,05$ г/л проти даних контрольної $1,170 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,001$). Рівень С4, який бере участь у класичному шляху активації системи комплементу, підтримує фагоцитоз, збільшує проникність стінки судин також знизився тільки в групі дітей з оптимізованим лікуванням (з $1,00 \pm 0,05$ г/л до $1,00 \pm 0,05$ г/л та з $1,12 \pm 0,04$ г/л до $0,52 \pm 0,01$ г/л відповідно по групах), але все одно перевищує верхню межу референції. Зниження рівня СРР в 2 і 3 рази відповідно по групах (з $5,80 \pm 0,72$ мг/л до $2,80 \pm 0,27$ мг/л проти $5,84 \pm 0,42$ мг/л до $2,01 \pm 0,40$ мг/л) є характерною лабораторною ознакою зниження запального процесу, але цифрові значення варіюють у межах референтних величин. Презентативним є зниження рівня тимолової проби в 6 разів у порівнянні з вихідними даними (з $0,06 \pm 0,01$ ОД до $0,01 \pm 0,01$ ОД, $p < 0,001$) групи дітей з оптимізованим методом лікування. За нашими даними ми бачимо динамічне підвищення рівнів С3 найважливішої частини захисної системи дитячого організму, тобто при зниженні рівня С4 в організмі підтримується незначне підвищення С3, але в рамках референції. Динамічні показники цитокінового профілю та антитілоутворення дитячого організму свідчать про адекватність і вчасність проведення лікувально-профілактичних заходів.

Гемостазіограма. Порушення системи гемостазу не є специфічними, а є однією з реакцій на патологічний стан і представлені неспецифічною адаптаційною реакцією. Зміни в коагулограмі після лікування спостерігалися у 21,00% дітей. Слід зазначити, що за нашими



даними значення параметрів коагуляційного гомеостазу не виходили за межі референтних гематологічних вікових та групових специфічних норм, крім рівня фібриногена, який в процесі лікування знизився до референтних величин (з $13,2 \pm 0,63$ мг/л до $8,80 \pm 0,45$ мг/л та з $14,68 \pm 0,77$ мг/л до $7,84 \pm 0,49$ мг/л відповідно по групах). Це свідчить про відсутність порушень в активації системи коагуляційного гомеостазу і референтних значеннях провідних факторів згортання в дану фазу. Але за даними літератури встановлено, що навіть при відсутності клінічних симптомів дисліпидемії і ожирінні має місце пригнічення процесів фібринолізу у осіб підліткового віку з АГ [27]. За даними W.R. Taylor [5], про формування змін артеріальної стінки на тлі АГ механічна деформація судинної стінки в результаті підвищення АТ супроводжується розвитком у ній запальної реакції, що дається ознаки гіперпродукцією запальних чинників і макрофагальною інфільтрацією. Зміни такого роду приводять до ендотеліальної дисфункції, як судинно-рухової, так і гемостазіологічної, що прискорює розвиток судинної гіпертрофії і атеросклерозу [6]. Як альтернативна гіпотеза обговорюється участь у формуванні гемостазіологічної ендотеліальної дисфункції генетичних факторів, дія яких може проявлятися на будь-якому з етапів, ще до появи відхилень у показниках АТ [19]. Аналіз динамічних показників гемостазіограми по фазах зсідання презентував нормалізацію показників: друга фаза – тромбіноутворення – підвищення протромбінового індексу з $74,60 \pm 0,37\%$ до $80,11 \pm 0,32\%$ та з $73,92 \pm 0,58\%$ до $81,27 \pm 0,35\%$ відповідно по групах; третя фаза зсідання – фібриноутворення свідчила про достовірне зниження рівнів фібриногена з $13,2 \pm 0,63$ мг до $8,80 \pm 0,45$ мг та з $14,68 \pm 0,77$ мг до $7,84 \pm 0,49$ мг відповідно по групах. Таким чином, у підлітків із ПАГ, було відзначено корекцію відносного згущення крові на тлі зниження вмісту і прискорення синтезу фібриногену, значень гематокриту.

Ліпидограма. Підвищення рівня ЗХ визначене після лікування спостерігалось у 9,18% обстежених – до $6,10 \pm 0,24$ ммоль/л. Рівень холестерину презентував достовірно зниження в динаміці з $4,40 \pm 0,13$ ммоль/л проти $3,48 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,01$ у дітей з оптимізованою схемою лікування.

Спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПВЩ в обох групах (відповідно $1,30 \pm 0,29$ ммоль/л

до $1,60 \pm 0,31$ ммоль/л у дітей із базовим лікуванням проти $1,96 \pm 0,01$ ммоль/л контрольної групи; $p < 0,001$, але достовірність підвищення підтверджена даними групи дітей з оптимізованою схемою лікування (від $1,32 \pm 0,31$ ммоль/л до $2,22 \pm 0,29$ ммоль/л, $p < 0,001$). Виявлені презентативні динамічні показники зниження рівня ХС ЛПНЩ у дітей з ПАГ в асоціації з ДЕ у 1,5 та 3,5 рази відповідно по групах, що може з великим ступенем ймовірності свідчити про зниження ймовірності розвитку атеросклеротичних уражень у перспективі.

Рівень ІА у досліджуваного контингенту знизився у 1,5 та 4 рази відповідно по групах. У нашому дослідженні спостерігається зниження показника АпоВ/АпоА-1 в 2,5 та 3,5 рази відповідно по групах та достовірне зниження рівня Апо В (з $1,52 \pm 0,02$ ммоль/л до $1,06 \pm 0,04$ ммоль/л та з $1,54 \pm 0,03$ ммоль/л до $0,67 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно по групах). АпоВ – найточніший індикатор ризику ССЗ, найбільш адекватний показник ефективності терапії, спрямованої на зниження ліпідів, можна рекомендувати замінити визначення загального холестерину і Х-ЛПНЩ на вимір концентрації рівнів АпоВ і АпоА-1. Середні показники урікурії ($101,01 \pm 17,69$ мг/л проти $18,23 \pm 1,11$ мг/л, $p < 0,001$) у дітей з ПАГ були високими, під впливом лікування спостерігалось достовірне зниження рівня в 2 рази у групі дітей з оптимізованим лікуванням, але було вище за верхню межу референції. Концентрація ТГ крові після лікування знизилась в 1,5 та 2 рази відповідно, що свідчить про доцільність та параклінічне обґрунтування запропонованого методу лікування.

Висновки

Аналіз маркерів, які представляють антиоксиданти 2 та 3 груп ендогенного захисту виявив корекцію згущення крові на тлі порушення синтезу фібриногену, значень гематокриту. На тлі ПАГ механічна деформація судинної стінки в результаті підвищення АТ супроводжувалась розвитком у ній запальної реакції, що презентовано гіперпродукцією запальних чинників (CRP, ФНП-α, Альфа-1-антитрипсину, ІЛ-4, С3, С4) і макрофагальною інфільтрацією. У дітей, що отримували оптимізоване лікування дані представлені нормалізацією стану АОС, перекисного окислення ліпідів у мембранах, що призводить до упорядкування ліпідного бішару мембрани, усунення ефекту оксидантів. Численні



взаємозв'язки антикардіоліпінових IgM, IgG, аполіпопротеїну В, аполіпопротеїну А-1, які корелюють між собою, свідчать про корекцію патологічного процесу на клітинному рівні,

зокрема на рівні мембран та між складовими 2 та 3 груп АОС підтверджено покращення показників УЗО судинної складової патологічного процесу у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у подростков / М.Я. Ледяев, М.М. Королева, Ю.А. Мусатова, С.Л. Моисеева // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 32–33.
2. Эпидемиологическая ситуация по распространенности заболеваний с артериальной гипертензией среди детей и подростков Волгоградской области / М.В. Букатин, С.А. Никитин, Е.А. Лямкина, А.А. Никулина // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – № 10. – С. 51.
3. Катувльская О.Ю. Изучение риска артериальной гипертензии у детей промышленного центра / О.Ю. Катувльская, Л.А. Бударина, Н.В. Ефимова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 67–71.
4. Горленко О.М. Корекція порушень рівнів гомеостазу у дітей з первинною артеріальною гіпертензією в асоціації з дисфункцією ендотелію / О. М. Горленко, Н. В. Сочка, Ф. В. Горленко // Проблеми клінічної педіатрії. – №1(23). – 2014. – С. 80–85.
5. McCrindle B.W. Assessment and management of hypertension in children and adolescents / B.W. McCrindle // Nat. Rev. Cardiol. –2010. – Vol. 7, № 3. – P. 155–163.
6. Horlenko O.M. Preferable Disorders in the Children with Primary Hypertension Associated with Endothelial Dysfunction / O. M. Horlenko, V. I. Rusyn, N. V. Sochka, O. O. Boldizhar [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. A260–A261.

REFERENCES

1. Sutochnoe monitoryrovanye arteryalnoho davleniya y porazhenye orhanov-myshenei pry arteryalnoi hypertenzyu y podrostkov / M.Ia. Lediaev, M.M. Koroleva, Yu.A. Musatova, S.L. Moysseeva // Lechashchy vrach. – 2003. – № 6. – S. 32–33.
2. Epydemyolohycheskaia sytuatsyia po rasprostranennosti zabolevanyi s arteryalnoi hypertenzyei sredey detei y podrostkov Volhohradskoi oblasti / M.V. Bukatyn, S.A. Nykytyn, E.A. Liamkina, A.A. Nykulyna // Uspekhy sovrem. estestvoznaniya. – 2006. – № 10. – S. 51.
3. Katul'skaia O.Iu. Yzuchenye ryska arteryalnoi hypertenzyu y detei promyshlennoho tsentra / O.Iu. Katul'skaia, L.A. Budaryna, N.V. Efymova // Biul. VSNTs SO RAMN. – 2007. – № 1. – S. 67–71.
4. Horlenko O.M. Korektsiia porushen rivniv homeostazu u ditei z pervynnoiu arteryalnoiu hipertenziieiu v asotsiatsii z dysfunktsiieiu endoteliu / O. M. Horlenko, N. V. Sochka, F. V. Horlenko // Problemy klinichnoi pediatrii. – №1(23). – 2014. – S. 80–85.
5. McCrindle B.W. Assessment and management of hypertension in children and adolescents / B.W. McCrindle // Nat. Rev. Cardiol. –2010. – Vol. 7, № 3. – P. 155–163.
6. Horlenko O.M. Preferable Disorders in the Children with Primary Hypertension Associated with Endothelial Dysfunction / O. M. Horlenko, V. I. Rusyn, N. V. Sochka, O. O. Boldizhar [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. A260–A261.

Отримано 05.04.18 р.