

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА И КОРТИЗОЛА В РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, А.С. Злобинец

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Исследован уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина и «свободного» кортизола у 50 детей с первичной артериальной гипертензией и 22 здоровых детей 13-16 лет. Выявлена повышенная экскреция «свободного» кортизола с мочой у 100% детей со стабильной первичной артериальной гипертензией второй степени, у $75,0 \pm 10,8\%$ детей со стабильной первичной артериальной гипертензией первой степени и у $30,0 \pm 10,2\%$ детей с лабильной первичной артериальной гипертензией, а также нарушение соотношения «свободный» кортизол/6-сульфатоксимелатонин при стабилизации артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, кортизол, мелатонин

Введение

Согласно современным представлениям, здоровье оценивается степенью адаптации организма к окружающей среде, а начало болезни рассматривается как явление дезадаптации функциональных систем (Ю.Е. Вельтищев, 1998; Е.С. Акарачкова, 2008). С этой точки зрения, первичная артериальная гипертензия (ПАГ) рассматривается как проявление дезадаптации механизмов, которые регулируют артериальное давление. Процессы адаптации и регуляции артериального давления тесно связаны с функцией эндокринной системы, и в первую очередь это относится к системе эпифиз-гипофиз-надпочечники. Мелатонин, который вырабатывается эпифизом, часто называют «центральным гормоном адаптации» (В.Н. Анисимов, 2007).

Общая продукция мелатонина в организме включает центральное звено, мелатонинпродуцирующие клетки которого находятся в эпифизе и зрительной системе и периферическое звено (мелатонинпродуцирующие клетки в других органах). Ритм секреции мелатонина в центральном звене совпадает с ритмом день-ночь. Секреция мелатонина клетками периферического звена не зависит от освещенности.

80-90% мелатонина экскретируется с мочой в виде мелатонинсульфата, уровень которого коррелирует с уровнем мелатонина в крови. Концентрация мелатонина в крови самая низкая в 16 часов и достигает своего пика в 2-4 часа утра. Максимальная и минимальная концентрация 6-сульфатоксимелатонина (основного метаболита мелатонина) может быть измерена через 2-4 часа позднее в моче.

Угнетающее влияние на продукцию мелатонина имеют яркое освещение, электромагнитные поля, никотин, алкоголь, высокие дозы витамина B12, кофеин, некоторые фармакологические препараты (допамин, бензодиазепины, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, парацетамол, резерпин, дексаметазон, нестероидные противовоспалительные препараты), стимулирующий эффект – ингибиторы обратного захвата серотонина, метионин, темнота ночью, триптофан, никотиновая кислота, пиридоксин (витамин B6), кальций и магний, некоторые антидепрессанты, рацион со сниженной калорийностью.

Характер продукции мелатонина у детей определяется полом и уровнем полового созревания [4; 5; 6]. У новорожденных продукция мелатонина очень низкая. На протяжении первого года жизни у здоровых детей уровень мелатонина постепенно повышается и остается на достаточно высоком уровне до пубертатного периода. У детей этот гормон удлиняет продолжительность сна и

угнетает секрецию половых желез. В период полового созревания количество циркулирующего в крови мелатонина снижается. Отмечено, что дети с задержкой полового созревания имеют более высокий уровень мелатонина [4; 5].

При изучении продукции мелатонина у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода установлено, что ускорение сроков и темпов полового развития у 12-летних пациентов происходило на фоне выраженного снижения продукции гормона. Авторами доказано, что снижение уровня мелатонина меньше 50 нмоль/сутки сочетается с изменениями в липидном спектре. Это указывает на значимый вклад мелатонина в патогенез метаболических нарушений у подростков с гипоталамическим синдромом [5; 6].

Включение мелатонина в схему лечения ПАГ у взрослых больных позволяет не только усилить эффективность терапии стандартными антигипертензивными препаратами, но и нормализовать нарушенную циркадную гемодинамику [9; 11]. Кроме того, данная терапия позволяет эффективно ликвидировать нарушения сна, что нередко присутствует у пациентов с артериальной гипертензией [10].

Доказано, что мелатонин у больных с артериальной гипертензией снижает гиперреактивность гипоталамической системы, в первую очередь – уровня кортизола.

Кортизол, как периферический гормон адаптации, повышается при многих патологических процессах как у взрослых, так и у детей [2; 7; 8], в том числе и при ПАГ [1]. В связи с этим, вызывает интерес изучение соотношения мелатонина и кортизола как представителей центрального и периферического звена гормональной регуляции адаптации у детей с ПАГ.

В исследованиях Н.Н. Каладзе и О.М. Соболевой [3] выявлено, что у здоровых детей уровень кортизола прямо коррелирует с суточной концентрацией мелатонина. Как считают авторы, существует два механизма регуляции активности системы эпифиз-гипофиз-надпочечники. Первый механизм (внутренней регуляции) состоит в том, что ограничение активности гипофиз-надпочечниковой оси подчиняется принципу обратной связи. Второй механизм (внешней регуляции) контролируется мелатонином и состоит в том, что модулирующее влияние данного гормона проявляется в антагонизме действия относительно гипофизарной продукции АКТГ и синергизме относительно продукции кортизола надпочечниками.

У детей с ПАГ этот вопрос не исследовался, поэтому целью нашей работы было изучение особенностей обмена мелатонина и кортизола и их взаимных связей у детей с ПАГ.

Материалы и методы

Под наблюдением было 50 детей в возрасте 13-16 лет, которым по результатам клиничко-лабораторного и инструментального обследования (суточный мониторинг артериального давления (СМАД)) был выставлен диагноз ПАГ. Контрольную группу составили 22 практически здоровых ребенка того же возраста.

СМАД проводили на аппарате «ABM-04» («Meditech», Венгрия).

У всех детей исследовали концентрации «свободного» кортизола и 6-сульфатоксимелатонина (основного метаболита мелатонина) в суточной моче. Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем фирмы BUNLMANN (Швейцария). Показатель «свободный» кортизол в моче (urinary «free» cortisol) исследовали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы фирмы «DiaMetra» (Италия).

Результаты и обсуждение

В результате исследований было выявлено, что большинство детей с ПАГ предъявляли жалобы астено-невротического характера: невротические расстройства (34%), повышенная утомляемость (62%), ухудшение ночного сна (58%). Жалобы на головные боли встречались у 86% детей основной группы. Только незначительное количество пациентов (18%) поступили в стационар непосредственно по поводу повышенного артериального давления в период криза либо для обследования в динамике по поводу артериальной гипертензии. У 44% детей повышение АД было выявлено впервые.

Среди сопутствующих заболеваний у значительного количества детей выявлена хроническая патология желудочно-кишечного тракта. У 18 детей (36%) диагностирован хронический гастрит и гастродуоденит, у 21 ребенка (42%) – хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря и сфинктера Одди. 46% детей имели хроническую патологию носоглотки, 12% детей – рецидивирующие синуситы.

При проведении СМАД нами было определено, что лабильная ПАГ наблюдалась у 20 детей, стабильная – у 30 детей. Среди последних стабильную ПАГ первой степени выявили у 16 детей, второй степени – у 14 детей.

Уровень «свободного» кортизола в суточной моче был выше нормы у значительного количества детей с ПАГ (таблица 1).

Распределение детей с ПАГ в зависимости от формы (лабильная ПАГ, стабильная ПАГ первой и второй степени) показало, что высокие уровни «свободного» кортизола были характерны для всех детей со стабильной ПАГ второй степени и для большинства детей со стабильной ПАГ первой степени.

Таблица 1 – Частота выявления повышенного уровня «свободного» кортизола в суточной моче у детей с ПАГ в сравнении с контрольной группой (%)

Группы обследованных	Частота выявления повышенного уровня «свободного» кортизола в суточной моче, %
1. Стабильная ПАГ второй степени, n=14	100
2. Стабильная ПАГ первой степени, n=16	75,0±10,8*
3. Лабильная ПАГ, n=20	30,0±10,2**
4. Контрольная группа, n=22	16,4±8,3

Примечание: * - $p_{1-2} < 0,05$; ** - $p_{2-3} < 0,05$

Средние значения концентрации «свободного» кортизола в суточной моче у детей со стабильной ПАГ были достоверно более высокими как по сравнению со здоровыми детьми, так и по сравнению с детьми с лабильной ПАГ, что указывает на значимую роль этого показателя в стабилизации артериальной гипертензии у детей (таблица 2).

Таблица 2 – Концентрация 6-COMT и «свободного» кортизола в суточной моче у детей с разной степенью повышенного артериального давления по сравнению с детьми контрольной группы

Группа	Концентрация 6-COMT, (M±m) нг/мл	Концентрация «свободного» кортизола (M±m), нг/мл
1. Стабильная ПАГ 2 степени, n=14	30,43±4,11*	360,55±31,91
2. Стабильная ПАГ 1 степени, n=16	46,21±5,47	373,03±15,79
3. Лабильная ПАГ, n=20	43,44±4,38	275,99±27,24**
4. Контрольная группа, n=22	39,69±2,72	254,72±29,27***

Примечание: * - $p_{1-2,1-3} < 0,05$; ** - $p_{2-3} < 0,05$; *** - $p_{2-4} < 0,05$

У детей с выраженными астеническими проявлениями, среди которых большинство составляли дети со стабильной ПАГ, концентрация «свободного» кортизола была достоверно выше по сравнению с детьми без астении.

Также повышенный уровень «свободного» кортизола чаще встречался у детей, у которых ПАГ сочеталась с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Так, среди 18 детей с хроническим гастритом или гастродуоденитом повышение концентрации «свободного» кортизола в моче было выявлено у 15 (83,3%). Возможно, этот факт может играть определенную роль в патогенезе воспалительных изменений в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта у этих детей.

Концентрация 6-COMT у детей с ПАГ колебалась в пределах от 4,68 нг/мл до 85,09 нг/мл. У детей контрольной группы и детей с лабильной ПАГ концентрация 6-COMT в суточной моче прямо коррелировала с концентрацией «свободного» кортизола, что является нормальным, с точки зрения взаимоотношений между этими гормонами. Однако у детей со стабильной ПАГ второй степени при высоких уровнях кортизола выявлено уменьшение концентрации 6-COMT в суточной моче. Это свидетельствует о нарушении физиологических взаимосвязей между кортизолом и мелатонином у детей со стабильной ПАГ.

Концентрация 6-COMT у детей с ПАГ мела тенденцию к постепенному повышению в процессе формирования артериальной гипертензии, составляя у детей с лабильной ПАГ 43,44±4,38 нг/мл, у детей со стабильной ПАГ 46,21±5,47 нг/мл, сравнительно с тем, что у детей контрольной группы этот показатель был в пределах 39,69±2,82 нг/мл. В то же время у детей со стабильной ПАГ второй степени концентрация 6-COMT была достоверно ниже по сравнению с другими группами детей с артериальной гипертензией, хотя концентрация «свободного» кортизола достоверно не отличалась и была высокой как у детей с первой, так и второй степенью стабильной ПАГ, что свидетельствует о наиболее выраженном дисбалансе между мелатонином и кортизолом в этой группе.

Выводы

1. Гормональный статус детей с ПАГ характеризуется стресс-активацией адаптационных реакций, что проявляется повышением суточной экскреции «свободного» кортизола с мочой у 100% детей со стабильной ПАГ второй степени, $75,0 \pm 10,8$ % детей со стабильной ПАГ первой степени и $30,0 \pm 10,2$ % детей с лабильной ПАГ.

2. У детей со стабильной ПАГ второй степени выявлен наиболее выраженный дисбаланс между концентрацией «свободного» кортизола и основного метаболита мелатонина (6-сульфаоксимелатонина) в суточной моче, что может использоваться как прогностический критерий прогрессирования ПАГ.

Полученные данные раскрывают некоторые звенья патогенеза ПАГ у детей, дают характеристику формам ПАГ и очерчивают лечебные мероприятия. Кроме этого, по нашим данным, соотношение концентрации 6-СОМТ и «свободного» кортизола в суточной моче имеет прогностическое значение в отношении формирования стабильной артериальной гипертензии и может использоваться в клинической педиатрической практике.

Список использованной литературы

1. Доказательный анализ результатов суточного мониторинга артериального давления у детей и подростков / В.М. Делягин [и др.] // Системные гипертензии. – 2011. – N2. – С.60-66.
2. Калагина, Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы). /Л.С. Калагина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – N 2. – С. 23-25.
3. Каладзе, Н.Н. Влияние изменений в основных регулирующих системах организма на показатели функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. / Н.Н. Каладзе, Е.М. Соболева // Клиническая педиатрия, 2006 – №1. – С. 23-26.
4. Плехова, Е.И. О значении мелатонина в формировании гипогонадотропинемии у девочек-подростков с задержкой полового развития / Е.И.Плехова, С.А. Левенец // Матер. 2-й Всесоюзной конф. гинекологов, 1990. – №4. – С. 18-21.
5. Плехова, Е.И. Особенности эпифизарно-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при нарушении полового созревания и подходы к их коррекции / Е.И. Плехова, С.И. Турчина // Здоровье мужчины. – 2004.-№3(10). – С.205-207.
6. Роль гормона мелатонина в патогенезе метаболических нарушений у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Е.И. Плехова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – №3. – С. 61-65.
7. Пятаев, Н.А. Влияние эпидуральной аналгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей / Н.А. Пятаев, В.И. Ледякин // Общая реаниматология. – 2011. – N 3. – С. 27-31.
8. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств / С.А. Иванова [и др.] // Психиатрия. – 2010. – N 3. – С. 18-22.
9. Титов, В.Н. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндозеологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция). / В.Н. Титов, В.В. Крылин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – N 5. – С. 20-36.
10. Bendz, L.M. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. [Review] / L.M. Bendz, A.C. Scates // Ann Pharmacother. 2010;44(1):185-91. Epub 2009 Dec 22.
11. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Grossman [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – №7. – P.577-584.

Importance of melatonin and pregnenetrioldione in adjusting arterial pressure in children with primary hypertension

U.V. Marushko, T.V. Hishchak, A.S. Zlobinets

Bogomolets National Medical University

The level of excretion of 6-sulfatoxymelatonin and free pregnenetrioldione (cortisol) in 50 children of 13-16 years with primary hypertension and 22 healthy children was investigated. The enhanced excretion of free pregnenetrioldione with urine was revealed in 100% children with stable primary hypertension of the second degree, in $75,0 \pm 10,8$ % children with stable primary hypertension of the first degree and in $30,0 \pm 10,2$ % children with labile primary hypertension. We also found violation of correlation between free pregnenetrioldione and 6-sulfatoxymelatonin during stabilization of hypertension.

Key words: arterial hypertension, children, pregnenetrioldione, melatonin

Поступила 25.04.2012