

УДК 616.12-008.331.1-021.3-053.5-056-085  
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.79-82

## ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ПРИ ПЕРВИННІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Горленко О.М., Сочка Н.В.**

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

**Резюме.** Вступ. Артеріальна гіпертензія у дітей є актуальною проблемою педіатричної практики. Важливою патогенетичною ланкою даного захворювання є ендотеліальна дисфункція.

*Метою дослідження* було визначення інтенсивності запальної відповіді дитячого організму на основі даних показників цитокінового профілю та продукції антитіл у дитячому організмі.

*Матеріали та методи.* Під час дослідження було проведено імунологічне обстеження. Основну групу складали 80 підлітків із діагнозом первинна артеріальна гіпертензія в асоціації з ендотеліальною дисфункцією. До складу контрольної групи увійшли 30 здорових дітей. Для визначення вмісту імуноглобулінів G і M, інтерлейкінів 4, 8 у сироватці крові використовувався імуноферментний аналіз.

*Результати досліджень.* Встановлено, що у дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією відбувалося підвищення показників запального процесу комплементів C3, C4, трансферину, CRP. Рівень  $\alpha$ -1-антитрипсину у дітей основної групи у 2 рази перевищував дані контрольної групи. При аналізі цитокінового профілю обстежених дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення у 3 рази ІЛ-8 за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 в 3,7 разу та підвищення ФНП- $\alpha$  в 4 рази також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин.

*Висновки.* Рекомендується розглядати дітей із підвищеним артеріальним тиском як групу диспансерного спостереження, яка вимагає детального обстеження для оцінки стану судинної системи та стану функцій ендотелію.

**Ключові слова:** підлітки, первинна артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, цитокіни.

### **Determination of the immunological status of children with endothelial dysfunction in primary hypertension**

*Horlenko O.M., Sochka N.V*

**Abstract.** *Introduction.* Hypertension in children is an urgent problem of pediatric practice. An important pathogenetic link of this disease is endothelial dysfunction.

*The aim of the study* was to determine the intensity of the inflammatory response in children on the basis of cytokine profile and antibody production in children.

*Material and methods.* An immunological examination was performed during the study. The main group consisted of 80 adolescents diagnosed with primary hypertension in association with endothelial dysfunction. The control group included 30 healthy children. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the content of immunoglobulins G and M, interleukins 4, 8 in the serum.

*Result.* It was found that in children with primary arterial hypertension with endothelial dysfunction there was an increase in the inflammatory process of complement C3, C4, transferrin, CRP. The level of  $\alpha$ -1-antitrypsin in children of the main group was 2 times higher than the control group. In the analysis of the cytokine profile of the examined children with PAH with ED, a significant increase of 3 times IL-8 outside the reference. A 3.7-fold decrease in IL-4 level and a 4-fold increase in TNF- $\alpha$  also differed significantly from the control group data, but were within the reference values.

*Conclusions.* It is recommended to consider children with high blood pressure as a dispensary observation group, which requires a detailed examination to assess of the vascular system and endothelial function condition.

**Key words:** adolescents, primary hypertension, endothelial dysfunction, cytokines.



### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце у структурі загальної захворюваності та смертності. Генез АГ складний, оскільки обумовлений різноманітними гемодинамічними і патофізіологічними змінами, що порушують фізіологічну рівновагу між пресорними і депресорними системами організму, які призводять до порушення ауторегуляції кровообігу [5]. Провідне значення в формуванні первинної артеріальної гіпертензії мають порушення нейрогенних механізмів регуляції судинного тиску, гемодинаміки, що включають групи пресорних і депресорних систем, збалансованих у фізіологічних умовах для забезпечення стабільності гомеостазу [3].

Доведена роль порушення функціонального стану ендотелію, що проявляється в порушенні балансу між вазоконстрикторними і вазодилаторними факторами регуляції судинного тону, порушенні трофіки судинної стінки, збільшенні агрегації тромбоцитів і посиленні проліферації судинної стінки [8]. Вазоконстрикція, як правило, обумовлена активацією симпат-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Чималу роль при цьому грає оксидантний стрес, гіперпродукція вільних радикалів [1, 2].

Ендотеліальна дисфункція – перша ланка в патофізіології серцево-судинного континууму, в основі якого – прогресуюче ураження судин, що поглиблюється впливом АГ. Розглядаючи функції ендотелію, можна говорити про дуже складний механізм взаємодії антагоністичних медіаторів, а також про регуляцію ними різних фізіологічних ефектів [4, 7]. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що виділяються ним. За несприятливих умов ендотелій стає ініціатором (чи модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі [6, 9].

### Мета дослідження

Визначити інтенсивність запальної відповіді дитячого організму на основі даних показників цитокінового профілю та антитілоутворення в дитячому організмі.

### Матеріали та методи

У ході дослідження було обстежено 80 підлітків у віці 15–17 років (середній вік –  $16,0 \pm 0,11$ ), серед них – 32 хлопці ( $40,0 \pm 7,75$ ) і 48 дівчат ( $60,0 \pm 7,75$ ), у яких ідентифіковано ендотеліальну дисфункцію. Середній зріст у підлітків складав  $172,0 \pm 0,99$  см, що відповідає 50 центилу, маса тіла –  $46,0 \pm 1,01$  кг, що відповідає 10 центилу у дітей. Встановлення діагнозу первинної артеріальної гіпертензії здійснювалося згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 19.07.2005 року № 362. Діагноз був встановлений при показниках АГ > 95 центиля кривої розподілу АТ у популяції для відповідного віку, статі та зросту. Ці підлітки увійшли до складу 1 групи. До складу 2 (контрольної) групи увійшли 30 здорових дітей, віком 15–17 років (середній вік –  $15,68 \pm 0,23$  р.) (14 хлопців та 16 дівчат або  $38,92 \pm 8,3$  % та  $61,08 \pm 6,9$  %), середній зріст складав  $170,39 \pm 4,87$  см, маса тіла –  $50,87 \pm 3,42$  кг, що відповідає 25 центилям.

Було проведено визначення інтенсивності запальної відповіді у підлітків на основі даних показників цитокінового профілю та антитілоутворення в дитячому організмі. Для визначення вмісту імуноглобулінів G і M, інтерлейкінів 4, 8 у сироватці крові використовувався імуноферментний аналіз.

### Результати досліджень

При проведенні дослідження параметрів імунного статусу дітей були отримані такі дані. Показники імунного статусу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Показники вродженого й адаптивного імунітету дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією,  $M \pm m$**

| Показник                                  | ЕД<br>n=80       | Контрольна група<br>n=30 | p           |
|-------------------------------------------|------------------|--------------------------|-------------|
| ІЛ-4 (N=0–4,0 пг/мл)                      | $0,53 \pm 0,07$  | $1,98 \pm 0,14$          | $p < 0,05$  |
| ІЛ-8 (N=0–10 пг/мл)                       | $11,92 \pm 0,95$ | $3,99 \pm 0,26$          | $p < 0,001$ |
| ФНП-α (N>6 пг/мл)                         | $29,05 \pm 1,72$ | $7,18 \pm 0,76$          | $p < 0,001$ |
| C <sub>3</sub> (N=0,9–2,1 г/л)            | $1,42 \pm 0,06$  | $1,12 \pm 0,07$          | $p > 0,001$ |
| C <sub>4</sub> (N=0,1–0,4 г/л)            | $1,00 \pm 0,05$  | $0,40 \pm 0,03$          | $p < 0,001$ |
| Антитіла до кардіоліпіну IgM (N<7 Мо/мл)  | $13,74 \pm 1,16$ | $5,19 \pm 0,38$          | $p < 0,001$ |
| Антитіла до кардіоліпіну IgG (N<10 Мо/мл) | $7,67 \pm 0,82$  | $3,24 \pm 0,27$          | $p < 0,05$  |

При аналізі цитокінового профілю при обстеженні дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення ІЛ-8 ( $11,92 \pm 0,95$  пг/мл проти  $3,99 \pm 0,26$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 ( $0,53 \pm 0,07$  пг/мл проти  $1,98 \pm 0,14$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та підвищення ФНП- $\alpha$  ( $29,05 \pm 1,72$  пг/мл проти  $7,18 \pm 0,76$  пг/мл,  $p < 0,001$ ) також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин. Спостерігається підвищення рівнів С3, С4, трансферину, CRP. Поряд із цими процесами відбувається зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4.

Показник  $\alpha 1$ -антитрипсину майже у 2 рази перевищує дані контрольної групи ( $2,095 \pm 0,08$  г/л проти  $1,170 \pm 0,06$  г/л,  $p < 0,001$ ), що може свідчити про запальний процес.

Показник аполіпопротеїну А-1 ( $1,08 \pm 0,08$  г/л проти  $1,68 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ) є зниженим проти даних контрольної групи. За нашими даними спостерігалось підвищення рівня АпоВ у 1,5 разу ( $1,52 \pm 0,02$  г/л проти  $1,05 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ).

Співвідношення АпоВ/Апо А-1 у 3 рази перевищувало дані контрольної групи. За нашими даними рівні аполіпопротеїну А-1 ( $1,08 \pm 0,08$  г/л проти  $1,68 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ) достовірно нижче референції, спостерігається достовірне підвищення аполіпопротеїну В до верхньої межі референтних величин ( $1,52 \pm 0,02$  г/л проти  $1,05 \pm 0,04$  г/л,  $p < 0,001$ ). Рівень трансферину ( $3,51 \pm 0,18$  г/л проти  $2,51 \pm 0,08$  г/л,  $p < 0,001$ ) також знаходився на верхній межі референції.

Антитіла до кардіоліпіну направлені до тромбоцитів та ендотелію судин, викликаючи їх руйнування, ведуть до тромбозів і тромбоемболій. Нами виявлено підвищення рівня антитіл до кардіоліпіну IgM ( $13,74 \pm 1,16$

Мо/мл проти  $5,19 \pm 0,38$  Мо/мл,  $p < 0,001$ ) в 2,5 разу, рівень яких перевищує верхню межу референції. Також спостерігається достовірний підйом IgG ( $7,67 \pm 0,82$  Мо/мл проти  $3,24 \pm 0,27$  Мо/мл,  $p < 0,05$ ), але в межах референтних величин. Вірогідні зміни стосовно підвищення IgM антитіл до кардіоліпіну в дітей основної групи викликають посилену увагу у зв'язку з тим, що виявлені аутоантитіла відіграють провідну роль у розвитку антифосфоліпідного синдрому, пов'язаного з тромбозами, та потребують адекватної корекції.

### Висновки

Під час проведення дослідження встановлено, що у дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ендотеліальною дисфункцією відбувалося підвищення показників запального процесу комплементів С3, С4, трансферину, CRP. Рівень  $\alpha 1$ -антитрипсину у дітей основної групи у 2 рази перевищував дані контрольної групи. При аналізі цитокінового профілю обстежених дітей із ПАГ з ЕД спостерігається достовірне підвищення у 3 рази ІЛ-8 за межі референції. Зниження рівня ІЛ-4 в 3,7 разу та підвищення ФНП- $\alpha$  в 4 рази також достовірно відрізняються від даних контрольної групи, але знаходяться в межах референтних величин.

Рекомендовано розглядати дітей із підвищеним артеріальним тиском як диспансерну групу спостереження, яка потребує детального обстеження з метою оцінки стану судинної системи і функції ендотелію, а також проведення лабораторного (біохімічного та імунологічного) обстеження, що дає змогу своєчасної діагностики первинної артеріальної гіпертензії з ендотеліальною дисфункцією і можливості своєчасної профілактики тромботичних ускладнень у дорослому віці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О. П. Оксидантний стрес як причина ендотеліальної дисфункції у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Т. С. Остапчук // Тавр. мед.-биол. вестник. 2006. № 2. С. 24–25.
2. Волосовець О. П. Фізіологія та патофізіологія оксиду азоту: кардіоваскулярні аспекти у дітей та підлітків / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Т. С. Остапчук // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. 2006. № 4. С. 219–231.
3. Каладзе Н. Н., Янина Т. О. Роль функции эндотелия в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей // Здоровье ребенка. 2013. №1 (44). С.146-150.
4. Кадохова, Л. А. Анализ состояния здоровья школьников / Л. А. Кадохова // Молодой ученый. 2019. № 3 (241). С. 88-89.
5. Майданник В. Г. Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В. Г. Майданник, М. М. Коренєв, М. В. Хайтович, Л. Ф. Богмат // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2006. № 6. С. 5–10.



6. Щепіна Н. В. Взаємозв'язок маркерів функції ендотелію з морфофункціональним станом серцево-судинної системи та серцево-судинним ризиком у хворих на артеріальну гіпертензію / Н. В. Щепіна, М. А. Станіславчук // Буковин. мед. вісник. 2007. № 1. С. 91–97.
7. Heilpern K. Pathophysiology of hypertension / K. Heilpern // Ann. Emerg. Med. 2008. Vol. 51, № 3, suppl. P. S5–S6.
8. Peripheral microvascular serotonergic signaling is dysregulated in young adults with major depressive disorder. Greaney JL, Dillon GA, Saunders EFH, Alexander LM. J Appl Physiol (1985). 2020 Jan 1;128(1):100-107. doi: 10.1152/jappphysiol.00603.2019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751182
9. Self-Reported Everyday Psychosocial Stressors Are Associated With Greater Impairments in Endothelial Function in Young Adults With Major Depressive Disorder. Greaney JL, Koffer RE, Saunders EFH, Almeida DM, Alexander LM. J Am Heart Assoc. 2019 Feb 19;8(4):e010825. doi:10.1161/JAHA.118.010825. PMID: 30741602

## REFERENCES

1. Volosovets O. P., S. P. Kryvopustov, T. S. Ostapchuk (2006). Oksydantnyi stres yak prychyna endotelialnoi dysfunksii u ditei [Oxidative stress as a cause of endothelial dysfunction in children]. Tavr. med.-biol. vestnyk. Taurus med.-biol. Newspaper, 2, 24–25.
2. Volosovets O. P., S. P. Kryvopustov, T. S. Ostapchuk (2006). Fiziologhiia ta patofiziologhiia oksydu azotu: kardiovaskuliarni aspekty u ditei ta pidlitkiv [Physiology and pathophysiology of nitric oxide: cardiovascular aspects in children and adolescents]. Nauk. visn. Nats. med. un-tu im. O. O. Bohomoltsia. - Science. spring Nat. honey. un-tu them. OO Bogomolets, 4, 219–231.
3. Kaladze N. N., Yanyina T. O. (2013). Rol funktsyy endotelii v patogeneze pervychnoi arterialnoi hipertenzii u ditei [The role of endothelial function in the pathogenesis of primary arterial hypertension in children]. Zdorove rebenka. Child health, 1 (44), 146-150.
4. Kadokhova L. A. (2019). Analiz sostoiannya zdorovia shkolnykov [Analysis of the health status of schoolchildren]. Molodoi ucheni. Young scientist, 3 (241), 88-89.
5. Maidannyk V. H., M. M. Koreniev, M. V. Khaitovych, L. F. Bohmat (2006). Diahnostyka ta klasyfikatsiia pervynnoi arterialnoi hipertenzii u ditei [Diagnosis and classification of primary arterial hypertension in children]. Pediatriia, akusherstvo ta hinekologhiia. Pediatrics, obstetrics and gynecology, 6, 5–10.
6. Shchepina N. V., M. A. Stanislavchuk (2007). Vzaiemozviazok markeriv funktsii endoteliiu z morfofunktsionalnym stanom sertsevo-sudynnoi systemy ta sertsevo-sudynnym ryzykom u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [Relationship between endothelial function markers and morphofunctional condition of the cardiovascular system and cardiovascular risk in patients with hypertension]. Bukovyn. med. visnyk. - Bukovin. honey. Herald, 1, 91-97.
7. Heilpern K. Pathophysiology of hypertension / K. Heilpern // Ann. Emerg. Med. 2008. Vol. 51, № 3, suppl. P. S5–S6.
8. Peripheral microvascular serotonergic signaling is dysregulated in young adults with major depressive disorder. Greaney JL, Dillon GA, Saunders EFH, Alexander LM. J Appl Physiol (1985). 2020 Jan 1;128(1):100-107. doi: 10.1152/jappphysiol.00603.2019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751182
9. Self-Reported Everyday Psychosocial Stressors Are Associated With Greater Impairments in Endothelial Function in Young Adults With Major Depressive Disorder. Greaney JL, Koffer RE, Saunders EFH, Almeida DM, Alexander LM. J Am Heart Assoc. 2019 Feb 19;8(4):e010825. doi: 10.1161/JAHA.118.010825. PMID: 30741602

Отримано 30.04.2020 р.