

УДК 616.379-008.61:616.12:618.173-053.6

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ У БОЛЬНЫХ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Н.В. Жданкина,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Жданкина Наталья Викторовна – e-mail: Zhdankina@list.ru

Обследовано 68 юношей, страдающих гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП), в возрасте $19 \pm 2,3$ года. У 83,5% больных ГСПП была выявлена гиперинсулинемия. При проведении суточного АД-мониторирования обнаружена стойкая систолическая артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени в дневные часы. В результате оценки влияния вегетативной нервной системы на кардиоритм обнаружен переход вегетативной регуляции на гормонально-метаболический уровень с угнетением активности парасимпатической нервной системы и относительной гиперсимпатикотонией. Гиперинсулинемия влияет на формирование АГ у пациентов с ГСПП путем стимулирующего влияния на симпатическую нервную систему и стабилизации повышенного АД.

Ключевые слова: гипоталамический синдром пубертатного периода, артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность ритма сердца.

There have been examined 68 young men at the age of $19 \pm 2,3$ with diencephalic syndrome of pubertal period (DSPP). 83,5 patients with DSPP had hyperinsulinemia. Daily AP-monitoring showed permanent systolic arterial hypertension (AH) of the 1st level at daytime. The assessment of the influence of vegetative nervous system on heartbeat revealed the transfer of vegetative regulation to the hormone-metabolic level with the suppression of the activity of parasympathetic nervous system and relative hypersympathictonia. Hyperinsulinemia influences the formation of AH of patients with DSPP by stimulating the effect on sympathetic nervous system and stabilization of high AP.

Key words: diencephalic syndrome of pubertal period, arterial hypertension, hyperinsulinemia, daily monitoring of arterial pressure, variability of heart beat.

Введение

Несмотря на значительные успехи в изучении этиопатогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), эта проблема все еще остается одной из самых актуальных в современной медицине. В структуре заболеваемости АГ увеличился удельный вес лиц молодого возраста, значительная часть пациентов страдают данной патологией с юношеского возраста. Учитывая высокую распространенность АГ, очень важно выявлять и лечить молодых пациентов с целью профилактики поражения органов-мишеней.

АГ является одним из наиболее частых симптомов у больных гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) и встречается в 50–75% его случаев [1]. Патогенез АГ у больных ГСПП до настоящего времени полностью не изучен. Существует мнение, что АГ носит симптоматический характер и обусловлена избыточной активностью симпатoadренальной системы вследствие нарушения регуляторной функции гипоталамуса; гормональными расстройствами, характерными для этого заболевания (гиперсекрецией кортизола, катехоламинов, инсулина) [2, 3], а также различными метаболическими нарушениями, развивающимися вследствие гормонального дисбаланса. Среди гормональных нарушений особую роль играет гиперинсулинемия. В настоящее время считается, что гиперинсулинемия может активировать следующие патогенетические механизмы, приводящие к развитию АГ: стимуляцию симпатической нервной системы (СНС), активацию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, почечную гиперсимпатикотонию.

Цель исследования: уточнить влияние гиперинсулинемии на сердечно-сосудистую систему у больных ГСПП с АГ.

Материалы и методы

Обследовано 68 юношей, страдающих ГСПП, в возрасте $19 \pm 2,3$ года. Все пациенты имели повышенный индекс массы тела (ИМТ), который составил $33 \pm 5,2$ кг/м², а также повышенное артериальное давление по результатам офисного измерения (150 [140 ; 160]/ 68 [62 ; 78]) мм рт. ст. Группу контроля составили 15 практически здоровых сверстников с нормальной массой тела (ИМТ – $22,3 \pm 2,4$ кг/м²). Диагноз ГСПП устанавливался на основании клинических проявлений (избыточная масса тела, трофические изменения кожи, гинекомастия), данных анамнеза и подтверждался данными электроэнцефалографии (наличие дисфункции срединных неспецифических структур мозга различной степени выраженности).

Об уровне инсулина судили исходя из концентрации С-пептида в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак. Нормальные колебания уровня С-пептида составляли 216–1025 мкМЕ/мл.

Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью портативного автоматического монитора «BPLab» (Нижний Новгород). Согласно рекомендациям научного комитета специалистов в области СМАД [4], мониторирование проводилось в течение 23–25 часов, интервал между измерениями составлял 15 минут в дневные часы (с 6 до 22 часов) и 30 минут в ночные часы (с 22 до 6 часов). Для оценки суточного профиля АД использовали среднеарифметические

значения систолического АД (ср САД) и диастолического АД (ср ДАД) за сутки, в дневные и ночные часы. Пороговыми уровнями АД считали 135/85 мм рт. ст. днем и 120/70 мм рт. ст. ночью. Для количественной оценки величины «нагрузки давлением» использовали такие показатели, как индекс времени САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДВД) и индекс измерений САД и ДАД (ИИ САД, ИИ ДАД). Показатель ИВ определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают нормальный уровень АД. Для стойкой АГ характерна величина ИВ за сутки более 50%, в течение дня или ночи – более 30%. ИИ представляет собой процент измерений АД, превышающих пороговое значение. Суточный ритм (относительно медленные регулярные и устойчивые колебания АД в течение суток) оценивался с помощью суточного индекса САД и ДАД (СИ САД, СИ ДАД), отражающего степень ночного снижения АД, выраженную в процентах. Отдельно проводилась оценка вариабельности САД и ДАД (Вар САД, Вар ДАД) в дневные и ночные часы, которая измерялась в мм рт. ст.

Кроме СМАД, пациентам осуществлялось исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), представленное спектральным анализом. Анализ ВРС осуществлялся путём обработки электрокардиограмм, полученных с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8» фирмы «Нейрософт» (Иваново). При проведении обследований у каждого пациента сначала в положении лёжа (фоновая проба), а затем в ортостазе записывалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях, включавшая 500 интервалов RR. При этом регистрировались следующие показатели: общая мощность спектра (Total Power - TP) – интегральный показатель, отражающий суммарное влияние симпатического и парасимпатического отделов нервной системы на ВРС; мощность волн высокой частоты – 0,15–0,40 Гц (High Frequency – HF), обусловленная влиянием парасимпатической нервной системы (ПНС) на работу сердца; мощность волн низкой частоты – 0,15–0,04 Гц (Low Frequency – LF), характеризующая активность симпатической нервной системы (СНС); мощность волн очень низкой частоты – 0,04–0,0033 (Very Low Frequency – VLF), отражающая влияние гуморальных систем на ВРС. Кроме того, оценивалась доля HF, LF, VLF (%) в общей структуре спектра и определялся индекс вегетативного баланса (LF/HF) [5].

Данные, полученные в нашем исследовании, подвергались статистической обработке с помощью программы STATISTICA 6.0. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение было нормальным, результаты представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – одно стандартное отклонение, для анализа использовались параметрические критерии. При распределении результатов, отличных от нормальных, данные представлялись в виде медианы и 25- и 75-перцентилей (Me [25p; 75p]), анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Из параметрических методов использовались однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Из методов непараметрической статистики использовался парный критерий Манн-Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия Спирмена. В качестве вероятности ошибки применялась величина $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании гормонального профиля среди пациентов с ГСПП повышенный уровень С-пептида определялся у 83,5%. Кроме того, обращало на себя внимание статистически значимое повышение уровня С-пептида у больных этой группы до 1470 [867; 1980] мкМЕ/мл ($p=0,04$) по сравнению со здоровыми сверстниками (1047 [1021; 1056] мкМЕ/мл).

ТАБЛИЦА 1.

Средние показатели АД в дневные часы у пациентов с ГСПП и здоровых (Me [25p; 75p])

Показатели	Пациенты с ГСПП	Здоровые	p
Ср САД (мм рт. ст.)	142 [136;149]	121 [116;128]	$1 \cdot 10^{-5}$
Ср ДАД (мм рт. ст.)	80 [74;87]	70 [65;76]	$5 \cdot 10^{-5}$
ИВ САД (%)	52 [37;77]	5 [0;14]	$1 \cdot 10^{-5}$
ИВ ДАД (%)	18,5 [8;46]	1 [0;6]	$1 \cdot 10^{-4}$
Вар САД (мм рт. ст.)	13 [11;17]	12 [10;13]	0,25
Вар ДАД (мм рт. ст.)	11[9;14]	10 [9;10]	0,28

Как следует из таблицы 1, в дневные часы у больных ГСПП выявлены более высокие цифры САД (142 [136; 149] мм рт. ст.), которые в сочетании со значительным повышением ИВ САД до 52 [37; 77]%, а также повышенным уровнем офисного САД (средний показатель составил 150 [140; 160] мм рт. ст.) свидетельствуют о стойкой систолической АГ 1-й степени. Кроме того, показатели среднего ДАД, ИВ ДАД, а также вариабельность САД и ДАД днем у обследованных 1-й группы были достоверно выше соответствующих данных в группе сравнения. Однако они не превышали общепринятых границ нормы. Данные изменения могут быть связаны с нарушением вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы у пациентов с ГСПП.

Что касается показателей СМАД в ночные часы (таблица 2), то необходимо отметить, что повышение ИВ САД до 35 [14; 69]% при значениях среднего САД, не превышающих норму (121 [114;133] мм рт. ст.), свидетельствует о транзиторных подъемах САД у пациентов с ГСПП ночью. Показатели среднего ДАД, ИВ ДАД и вариабельности САД не превышали нормальных значений, но значительно отличались от данных показателей в сопоставимой группе, что также можно связать с наличием вегетативной дисрегуляции у данных пациентов.

ТАБЛИЦА 2.

Средние показатели АД в ночные часы у пациентов с ГСПП и здоровых (Me [25p; 75p])

Показатели	Пациенты с ГСПП	Здоровые	p
Ср САД (мм рт. ст.)	121 [114;133]	106 [101;112]	$1 \cdot 10^{-5}$
Ср ДАД (мм рт. ст.)	65 [61;69]	60 [52;65]	0,002
ИВ САД (%)	35 [14;69]	3 [0;8]	$1 \cdot 10^{-5}$
ИВ ДАД (%)	13 [3;23]	2 [0;14]	0,5
Вар САД (мм рт. ст.)	11[9;15]	8 [7;11]	0,002
Вар ДАД (мм рт. ст.)	9 [7;12]	8[5;9]	0,06

Из таблицы 3 следует, что в состоянии покоя общая мощность спектра (TP) в обследованных группах не имела

достоверных отличий. На этом фоне обращает на себя внимание повышение доли VLF у пациентов с ГСПП (43,2 [32,6; 49,3]%), что, судя по данным литературы [5], характеризует активацию церебральных эрготропных (надсегментарных) и гуморально-метаболических влияний в регуляции кардиоритма.

ТАБЛИЦА 3.

Показатели спектрального анализа ВРС у больных ГСПП и здоровых (фоновая проба) (Me[25p; 75p])

Показатель	Пациенты с ГСПП	Здоровые	p
TP (мс ²)	2626 [1548;4536]	2899 [2248;5128]	0,2
VLF (%)	43,2 [32,6;49,3]	36,4 [23,6;47,6]	0,04
LF (%)	35,8 [28,7;44,3]	40,2 [30,5;45]	0,35
HF (%)	23,6 [13,6;27,7]	24,9 [18,9;35,6]	0,09
LF/HF	2,3 [1,1;3,4]	1,4 [1,1;2,1]	0,26

При переходе в ортостаз у больных ГСПП (таблица 4) наблюдались следующие изменения: отмечена тенденция к уменьшению общей мощности спектра с 2626 [1548;4536] до 1780 [1194; 3214] мс², значительно усилилось преобладание волн очень низкой частоты (43,2 [32,6; 49,3] в фоновой пробе и 49,6 [37,1; 61,1] в ортостазе). Кроме того, уменьшилось проявление вагусных влияний на деятельность сердечно-сосудистой системы. Об этом свидетельствует уменьшение абсолютных значений HF с 519 [269,5; 1019] мс² в фоновой пробе до 188 [64,9; 501] мс² в положении стоя, уменьшение доли HF с 23,6 [13,6; 27,7] до 8,6 [5,7; 16,6]%. Значительное увеличение отношения LF/HF на фоне низкого тонуса ПСНС говорит об относительной гиперсимпатикотонии.

ТАБЛИЦА 4.

Показатели спектрограммы у больных ГСПП (Me[25p; 75p])

Показатель	Фоновая проба			Ортостатическая проба			p
	Me	25 п-ль	75 п-ль	Me	25 п-ль	75 п-ль	
TP (мс ²)	2626	1548	4536	1780	1194	3214	0,09
VLF (мс ²)	1067,9	581,5	1708,5	827,5	555	1390,5	0,3
LF (мс ²)	927	490	1349	689	338,5	1347	0,16
HF (мс ²)	519	269,5	1019	188	64,9	501	0,003
VLF (%)	43,2	32,6	49,3	49,6	37,1	61,1	0,03
LF (%)	35,8	28,7	44,3	37,6	29,1	48,5	0,6
HF (%)	23,6	13,6	27,7	8,6	5,7	16,6	0,000
LF/HF	2,3	1,1	3,4	4,4	2,3	7,2	0,001

Примечание: Me – медиана, п-ль – перцентиль.

Таким образом, у пациентов, страдающих ГСПП с АГ, регистрируется переход вегетативной регуляции на более низкий гормонально-метаболический уровень в состоянии покоя; при переходе в ортостаз наблюдается снижение реактивности вегетативной нервной системы, а также значительное угнетение активности ПСНС с относительной гиперсимпатикотонией.

При анализе корреляционных связей гормональных и вегетативных показателей обнаружены данные, подтверждающие стимулирующее влияние С-пептида на СНС: прямая корреляция между уровнем С-пептида и отношением LF/HF ($r=0,36$, $p=0,04$), обратная корреляция между С-пептидом и HF в ортостазе ($r=-0,36$, $p=0,048$). Кроме того, нами была выявлена обратная связь между вариабельностью как систолического, так и диастолического АД с повышенным уровнем С-пептида ($r=-0,47$, $p=0,01$; $r=-0,36$, $p=0,04$). Данным влиянием С-пептида на вариабельность, вероятно, можно объяснить возникновение стойкой АГ при гиперинсулинемии.

Заключение

Таким образом, для пациентов с ГСПП характерна стойкая систолическая АГ 1-й степени в дневные часы, а также транзиторные подъемы систолического АД ночью. АГ отличалась высокой вариабельностью систолического и диастолического АД. Кроме того, выявлена выраженная вегетативная дисрегуляция в этой группе пациентов в виде перехода вегетативной регуляции на гормонально-метаболический уровень и угнетения влияния ПСНС на кардиоритм. Гиперинсулинемия, по-видимому, вносит свой вклад в формирование АГ у пациентов с ГСПП путем стимулирующего влияния на СНС и стабилизации повышенного АД. Об этом, в частности, свидетельствуют данные прямой корреляции между уровнем С-пептида и индексом вегетативного баланса, а также наличие обратной корреляционной зависимости вариабельности САД и ДАД от уровня инсулина.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н.П., Вербова Н.И., Кривченко Т.П. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Проблемы эндокринологии. 1997. Т. 43. № 4. С. 18-20.
2. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков. Педиатрия. 2002. № 4. С. 82-85.
3. Терещенко И.В., Владимирская Н.Л. Гормональные аспекты патогенеза артериальной гипертензии при ожирении у больных молодого. Проблемы эндокринологии. 1993. Т. 39. № 5. С. 26-28.
4. Мазур Н.А. Суточное мониторирование артериального давления. М.: Медпрактика, 2007. 216 с.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново. 2000. 200 с.