

23. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариенко Р.Ю. Виферон. Руководство для врачей. – М., 2006.

24. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпеса. Регистрационное удостове-

рение №ФС-2006/223-у от 14.08. 2006. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

© Коллектив авторов, 2007

Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, И.С. Козлова, В.А. Милягин

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНАЛАПРИЛОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия, РФ

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое место отводится нарушению функции эндотелия сосудистой стенки, что не только предшествует развитию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, но и способствует их дальнейшей прогрессии [1–7]. Этот факт определяет отношение к эндотелиальной дисфункции (ЭД) как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия. Имеются доказательства положительного влияния на функции эндотелия многих препаратов, применяемых в кардиологической практике [5, 8, 9].

К препаратам, уменьшающим ЭД, относятся и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности, эналаприл [5]. В связи с этим применение ИАПФ при лечении стабильной артериальной гипертензии (АГ) у детей с метаболическим синдромом (МС) является оправданным и с целью уменьшения выраженности ЭД [8–10].

Учитывая вышеизложенное, определилась цель нашего исследования – изучить эффективность медикаментозной коррекции ЭД эналаприлом у детей и подростков с МС.

Обследовано 23 ребенка с МС в возрасте 11–16 лет.

У обследованных детей определяли антропометрические (масса тела, кг; рост, см; индекс массы тела – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>; окружность талии – ОТ) и бедер – ОБ, см), гормональные (иммунореактивный инсулин – ИРИ, мкЕд/мл) и лабораторные (гликемия натощак, ммоль/л; общий холестерин – ОХ, ммоль/л; мочевиная кислота – МК ммоль/л; суточная протеинурия, мг) параметры. Для определения ИРИ применяли иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по косвенным показателям – уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра НОМА-R, вычисляемого по формуле: УГН (уровень гликемии натощак, ммоль/л) · УИН (уровень инсулина натощак, мкЕд/мл) / 22,5 [11]. При этом у всех обследо-

ванных детей индекс НОМА-R был более 4, что свидетельствовало об ИР.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей, включая уровень индекса НОМА-R, свидетельствовали о формировании у них МС (табл. 1).

Суточное мониторирование артериального давления (АД) (СМАД) проводили с использованием холтеровского монитора «GE Medical Systems IT Cardio Soft V5.02» (Германия).

Реовазографию конечностей (предплечье и голень) проводили с применением диагностического комплекса «Кардио» на базе ПЭВМ-586 (Тверь, 1993). Для этого синхронно регистрировали реовазограммы сонной, тиббиальной и лучевой артерий и определяли время запаздывания периферического пульса по отношению к центральному – время распространения пульсовой волны (ВРПВ, с). Измерив расстояние между точками регистрации реовазограммы сонной и тиббиальной (L2, м), сонной и лучевой артерий (L1, м), рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного типа (на участке сонная–лучевая (каротидно-радиальный сегмент – КРС и сонная–тибиальная (каротидно-тибиальный сегмент – КТС – артерии) по формуле: СРПВ=L1(L2)/ВРПВ, где СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ВРПВ – время распространения пульсовой волны; L – расстояние между точками регистрации центрального и периферического пульса.

На втором этапе для уточнения вклада в процесс сосудистого ремоделирования функциональной вазоконстрикции, то есть ЭД, у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой (ФН) в утренние часы до очередного приема эналаприла. При этом СРПВ оценивали до и после проведения физической нагрузки (30 приседаний за 1 мин) с последующим расчетом процента изменения СРПВ: % СРПВ=(СРПВисх–СРПВфн)/СРПВисх · 100 на КРС сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10 % СРПВ на фоне ФН (% СРПВ), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [10, 12]. При этом

Таблица 1

## Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей

Параметры	Основная группа (n=23)
ИРИ базальный, мкЕД/мл	34,5±3,1
НОМА-R	7,4±0,07
ОХ, ммоль/л	5,12±0,05
МК, мкмоль/л	366±21,3
АГ	8 (34,8 %)
в т. ч.: лабильная АГ (абс./ %)	0 (0 %)
стабильная АГ (абс. /%)	8 (34,8 %)
Сахарный диабет 2-го типа (абс./%)	1 (4,3 %)
Ожирение (абс./%):	
I степень	3 (13,1 %)
II степень	7 (30,4 %)
III степень	13 (56,5 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,4±1,21
ОТ/ОБ	0,89±0,01

выделялись два типа патологической ответной реакции – недостаточная степень вазодилатации ( $\pm 10\%$  СРПВ) и вазоконстрикция (% СРПВ от  $-10\%$  и менее).

Все обследованные дети и подростки с МС получали гипокалорийное питание с учетом индивидуальных характеристик (возраста и пола) и дозированные физические нагрузки (ЛФК). Медикаментозная терапия эналаприлом была проведена у 16 обследованных детей: у 8 детей с АГ (10–15 мг в сутки в течение 3 месяцев) и 8 детей с нормальным уровнем АД (2,5 мг в сутки в течение 1,5 месяцев). 7 детей медикаментозную терапию не получали.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft с использованием непараметрических и параметрических критериев.

По результатам СМАД у 8 из 23 обследованных детей регистрировалась стабильная АГ. При этом исходно ЭД по результатам пробы с ФН была выявлена на КРС у 100% детей, а на КТС – у 87,5% детей (у 7 детей из 8) с АГ (рис. 1). Следует отметить, что вазоконстриктивный вариант ответа на ФН регистрировался у 7 детей на КРС и у 7 детей – на КТС. Больные с МС, реагирующие вазоспазмом на ФН, исходно имеют нарушение регуляции сосудистого тонуса [1]. При этом можно предположить, что в случаях вазоспастической реакции сосудов мышечного типа имеется подобная, индуцируемая нагрузкой, реакция и в других сосудах, в том числе в коронарных артериях. Таким образом, использование высокочувствительных методов позволяет улучшить диагностику ЭД и оптимизировать лечение детей и подростков с кардиоваскулярным МС.

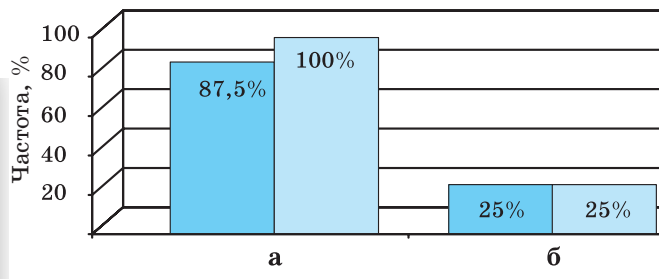


Рис 1. Динамика частоты встречаемости патологической ответной реакции сосудов на пробу с ФН у детей 2-й группы с АГ на фоне лечения эналаприлом. а – до лечения, б – после лечения, 1-й столбик – голень (КТС), 2-й столбик – предплечье (КРС).

В дальнейшем по результатам исследования было определено, что у детей с АГ в динамике (через 3 месяца после лечения эналаприлом) достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшились показатели СРПВ на КР и КТ сегментах по сравнению с их исходными параметрами (табл. 2).

При этом регистрировались и достоверные различия между параметром % СРПВ до и после терапии эналаприлом ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), что подтверждалось уменьшением количества детей с патологической (неадекватная вазодилатация или вазоконстрикция) ответной реакцией сосудов КРС на ФН (с 8 до 2 человек). Соответственно, у детей с МС и АГ на фоне терапии эналаприлом отмечалось увеличение частоты регистрации с 12,5% до 75% нормального варианта ответа сосудов КТС на пробу с ФН (рис. 1). Отмеченная в динамике нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации у детей с АГ наблюдалась на фоне снижения исходно высоких параметров АД.

Этот факт свидетельствовал об уменьшении у детей с АГ на фоне лечения ИАПФ (эналаприл) доли функциональной (обратимой) вазоконстрикции, обусловленной ЭД, в генезе ремоделирования сосудов, что сопровождалось уменьшением жесткости сосудистой стенки (регистрировалось снижение средних показателей СРПВ в динамике) (табл. 2). Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают литературные данные о высоких органопротекторных свойствах эналаприла как одного из представителей ИАПФ [8, 9, 13].

Одновременно с изучением жесткости сосудистой стенки на фоне терапии эналаприлом проводили исследование в динамике показателей суточной протеинурии у всех обследованных детей. Отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего уровня суточной протеинурии через 3 месяца терапии (до лечения:  $72,4 \pm 3,4$  мг; после лечения:  $18,7 \pm 1,4$  мг). При этом ни у одного больного с МС и АГ после лечения эналаприлом не регистрировалась патологическая суточная протеинурия, в то время как до начала лечения такая протеинурия была выявлена у 2 из 8 детей. Эти результаты также свидетель-

Таблица 2

**Динамика СРПВ при проведении пробы с ФН по данным реовазографии у детей с АГ до и после лечения эналаприлом**

Период исследования РВГ конечностей	Параметры РВГ (справа)					
	Предплечье (КРС)			Голень (КТС)		
	СРПВ <sub>виск.</sub> , м/с	СРПВ <sub>ФН</sub> , м/с	% СРПВ	СРПВ <sub>виск.</sub> , м/с	СРПВ <sub>ФН</sub> , м/с	% СРПВ
До лечения эналаприлом (n=8)	6,94±0,41	7,16±0,50	14,61±0,88	11,62±0,71	11,94±0,83	14,4±1,21
После лечения эналаприлом (n=8)	5,72±0,39*	5,49±0,41*	21,6±0,79*	9,51±0,68*	9,07±0,83*	23,2±1,12*

\* Здесь и в табл. 3:  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после терапии эналаприлом.

ствовали в пользу наличия выраженных органопротекторных свойств у эналаприла.

Учитывая вышесказанное, патогенетически оправданным является назначение ИАПФ не только для лечения АГ у детей с МС, но и на более ранних (до возникновения стабильной АГ) стадиях – для лечения ЭД и профилактики ремоделирования сосудистой стенки.

Показанием к назначению такой терапии могут стать более высокие значения жесткости сосудистой стенки (особенно при патологической пробе с ФН) в сочетании с микроальбуминурией (физиологической протеинурией) или лабильной АГ (рис. 2).

У детей с МС, имеющих нормальное АД по результатам СМАД и отсутствие белка в моче, пока-

занием к назначению ИАПФ следует считать сочетание высоких СРПВ по сосудам КРС (более  $M+2SD$  детей контрольной группы, т.е.  $>6,61$  м/с) и патологического варианта реакции (вазоконстрикция) со стороны сосудов на ФН (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о наличии у таких детей и подростков стойкой ЭД, требующей, в том числе, и медикаментозной коррекции.

Согласно предложенному алгоритму (рис. 2) было проведено лечение эналаприлом 8 детей с МС, которые имели нормальное АД по результатам СМАД на фоне начальных признаков ремоделирования сосудов. Группу сравнения, не получавшую медикаментозную терапию, составили 7 детей с МС и нормальными параметрами АД, но имеющих повышенную жесткость со-

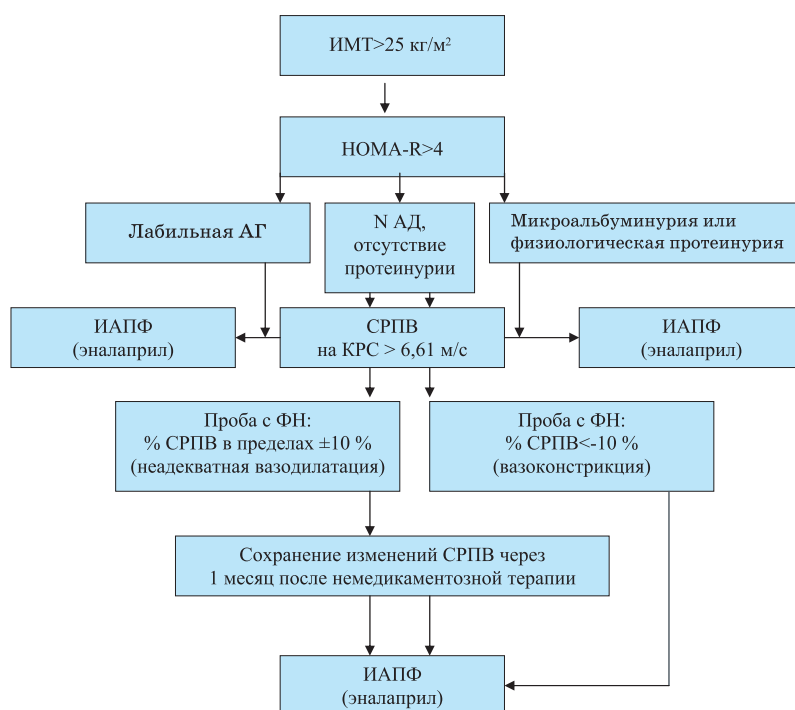


Рис 2. Алгоритм назначения ИАПФ для профилактики ремоделирования сосудов у детей с МС.

Таблица 3

**Динамика СРПВ при проведении пробы с ФН по данным реовазографии у детей с МС до и после лечения**

Период исследования РВГ конечностей	Группы больных					
	лечение эналаприлом (n=8)			немедикаментозная терапия (n=7)		
	Параметры РВГ (предплечье)			Параметры РВГ (предплечье)		
	СРПВисх., м/с	СРПВфн, м/с	% СРПВ	СРПВисх., м/с	СРПВфн, м/с	% СРПВ
Исходные параметры	6,49±0,39	6,41±0,48	17,6±0,91	6,41±0,43	6,39±0,51	18,4±0,87
Параметры через 3 месяца	5,31±0,32*	5,03±0,31*	27,3±0,85*	6,35±0,35**	6,18±0,39**	20,1±0,84**

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после терапии эналаприлом; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей у детей, получавших и не получавших эналаприл.

судистой стенки. Продолжительность лечения эналаприлом составила 1,5 месяца в дозе 2,5 мг в сутки.

При этом у детей, получивших курс эналаприла, отмечалось снижение СРПВ по сосудам КРС как в динамике, так и по сравнению с детьми, не получавшими медикаментозную терапию (табл. 3). На фоне терапии эналаприлом у 6 детей из 8 регистрировался адекватный вариант ответа на пробу с ФН на КРС. У остальных 2 детей патологический вариант ответа на ФН КРС в виде вазоконстрикции сменился на фоне лечения эналаприлом на неадекватную вазодилатацию. Полученные результаты свидетельствовали о положительном влиянии медикаментозной терапии ИАПФ у детей с МС и подтвержденной ЭД, что сопровождалось уменьшением процессов ремоделирования сосудов

за счет нормализации их эндотелиальной функции.

Таким образом, ЭД, регистрируемая у детей с МС, является одним из самостоятельных факторов риска кардиоваскулярной патологии. Использование у детей с МС и АГ эналаприла приводило не только к нормализации уровня АД, но и нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации. Полученные положительные результаты при использовании предложенного алгоритма назначения ИАПФ в минимальных дозах у детей с МС позволяют рекомендовать медикаментозное лечение ЭД на доклинической стадии, что является важным для профилактики процессов ремоделирования сосудов и снижения их роли в возникновении кардиоваскулярной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Демченко Е. А., Вахрамеева Н. В., Бутомо М. И. и др. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией // Вестн. аритмологии. – 2006. – №41. – С. 33–38.
2. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Колганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, №1. – С. 16–18.
3. Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология. – 2005. – №1. – С. 63–71.
4. Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. и др. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 95–97.
5. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 88–90.
6. Kidawa M., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z., Kaspizak J.D. Arterial disfunction in syndrome X: results and pulse wave propagation tests. // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 422–426.
7. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels // Hypertension. – 1999. – Vol. 178. – P. 1047–1058.
8. Асмар Р. Обратимость структурных изменений на фоне приема ингибиторов АПФ – исследование COMPLIOR // Клиническое исследование лекарственных средств в России. – 2002. – №1.
9. Amar J., Ruidavets A., Chamontin B. et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 381–387.
10. Воробьев С.В., Мишина Е.В., Сирицына Ю.В. и др. Влияние квинаприла на эндотелиальную дисфункцию артерий и функциональное состояние калликреин-кининовой системы у больных артериальной гипер-