

лее того, наблюдаемые исходно сдвиги в липидном обмене у 12 подростков с избыточной массой тела и ожирением нормализовались. Это явилось следствием рекомендованной гиполлипидемической диеты и, возможно, влияния индапамида. Последнее согласуется с литературными данными о нормализующем влиянии тиазидных диуретиков на липидный обмен при длительном лечении [17].

Уровни мочевой кислоты и глюкозы в крови не превышали нормальных значений во всех группах пациентов в течение всего периода динамического наблюдения.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у подростков с АГ имеется значительная распространенность факторов риска ССЗ и поражение органов-мишеней. Врачебная тактика должна включать не только терапию АГ,

но и коррекцию выявленных модифицируемых факторов риска с оптимальным снижением возможности развития ранних сердечно-сосудистых осложнений. Низкодозовая комбинация препаратов (периндоприла и индапамида) при АГ у подростков оказывает отчетливый антигипертензивный эффект, способствует нормализации процессов сосудистого и миокардиального ремоделирования. При длительном применении указанная комбинация не вызывает нежелательных метаболических эффектов со стороны липидного, углеводного и пуринового обменов. При лечении АГ у подростков целесообразно применение фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрела), что значительно повышает комплаентность пациентов к терапии и является фармакоэкономически более целесообразным по сравнению с нефиксированной комбинацией указанных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов А.Г. Артериальная гипертензия у подростков мужского пола. М., 1997.
2. Мутафьян О.А. Артериальные гипертензии и гипотензии у детей и подростков. Практическое руководство. М., 2002.
3. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М., 2005: 399–460.
4. Александров А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия). РМЖ. 1997; 5 (9): 559–561.
5. Петров В.И., Ледяев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Руководство для врачей. Волгоград, 1999.
6. Кисляк О.А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия. 2003; 2: 16–20.
7. Студеникин М.Я. Особенности гипертонической болезни в детском возрасте. Педиатрия. 1983; 6: 6–9.
8. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1987.
9. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. М., 2003.
10. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
11. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо МЗ РФ. М., 2004.
12. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Контроль артериальной гипертензии: комбинированная терапия или фиксированная комбинация? Атмосфера. Кардиология. 2003; 3: 1–4.
13. Детская ультразвуковая диагностика. Под ред. Пыкова М.И., Ватолина К.В. М.: Видар-М, 2001: 104–150.
14. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М. и др. Морфофункциональные константы детского организма. Справочник. М.: Медицина, 1997.
15. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е изд. Пер. с англ. Под ред. Митькова В.В. М.: Видар, 1999.
16. Гланс С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
17. Сидоренко Б.А., Минушкина Л.О. Диуретики при лечении артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005: 581–595.

© Коллектив авторов, 2007

В.В. Бекезин, А.В. Козлова, И.С. Козлова, В.А. Милягин, М.В. Алексеенкова

ОСОБЕННОСТИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск, РФ

Состояние сосудодвигательной функции эндотелия было оценено у 66 детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом (МС) в возрасте 11–16 лет. Патологический результат пробы с физической нагрузкой (ФН) по данным реовазографии выявлялся у 71,4 % детей с МС, что свидетельствовало о наличии у них эндотелиальной дисфункции (ЭД). При этом вазоконстрикция у детей с МС регистрировалась в 1,77 раза чаще, чем у детей с ожирением ($p < 0,05$). Сделан вывод о необходимости ранней коррекции ЭД у детей с МС.

State of endothelium vasomotor function was studied in 66 children and adolescents aged 11–16 years with obesity and metabolic syndrome (MS). Pathologic results of test with physical exercise (PE) according to data of rheovasography occurred in 74% of patients with MS and showed the presence of endothelial dysfunction (ED) in these children. Rate of vasoconstriction in patients with MS was in 1,77 times more than in children with obesity ($p < 0,05$). These data prove the necessity of early ED correction in children with MS.

Известно, что ремоделирование сосудов при метаболическом синдроме (МС) не только является следствием воздействия инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии, повышенного артериального давления (АД) на сосудистую стенку, но и само приводит к развитию и прогрессированию ИР и артериальной гипертензии (АГ) [1–3].

Ремоделирование сосудов состоит из обратимого функционального компонента, обусловленного эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и необратимого – атеросклероза в виде генерализованных дегенеративных изменений артериальной меди. Воздействуя на функциональный компонент ремоделирования сосудов, можно предотвратить или замедлить прогрессирование структурной перестройки сосудистой стенки (необратимый компонент), а, стало быть, повлиять на развитие ИР и АГ. Несмотря на это, сведения о состоянии сосудистой реактивности у взрослых больных ожирением (О) или МС ограничиваются немногочисленными публикациями [4–7], а у детей и подростков практически отсутствуют.

В связи с отмеченным определена цель нашего исследования – изучить особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с О и МС в зависимости от уровня ИР.

Материалы и методы исследования

Обследовано 66 детей и подростков с О в возрасте 11–16 лет (табл. 1).

Комплексное обследование пациентов включало определение антропометрических (масса тела, кг; рост, см; индекс массы тела – ИМТ, кг/м²; окружность талии – ОТ и бедер – ОБ, см), гормональных (иммунореактивный инсулин – ИРИ, мкЕд/мл) и лабораторных (гликемия натощак, ммоль/л; общий холестерин ОХ, ммоль/л; мочевиная кислота – МК, мкмоль/л) параметров. Для определения ИРИ применяли иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). 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 [8]. Индекс НОМА-R < 2 свидетельствовал об отсутствии ИР.

Все обследованные дети в зависимости от уровня ИР были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 ребенка с О и сохраненной чувствительностью к инсулину (НОМА-R < 2). 2-ю группу составили 34 ребенка с НОМА-R ≥ 4. При этом индекс НОМА-R ≥ 4, подтверждающий наличие ИР, регистрировался у 21 ребенка. Анализ

клинико-лабораторных характеристик показал, что у детей с НОМА-R ≥ 4 чаще регистрировались АГ, О III степени и более выраженные изменения лабораторных показателей (табл. 1). Отмеченные изменения у детей 2-й группы (табл. 1) свидетельствовали о формировании МС.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых детей и подростков 11–16 лет со средними по возрасту и полу антропометрическими параметрами. При этом достоверных возрастнополовых различий между контрольной, 1-й и 2-й группами не регистрировалось.

Реовазографию конечностей (предплечье и голень) проводили с использованием диагностического комплекса «Кардио» на базе ПЭВМ-586. 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: $СРПВ = L_1(L_2) / ВРПВ$.

На втором этапе для уточнения вклада в процесс сосудистого ремоделирования функциональной вазоконстрикции, то есть ЭД, обследуемым детям была проведена функциональная проба с физической нагрузкой (ФН). При этом СРПВ оценивали до и после проведения ФН (30 приседаний за 1 мин) с последующим расчетом процента изменения СРПВ ($\% СРПВ = ((СРПВ_{исх} - СРПВ_{фн}) / СРПВ_{исх}) \cdot 100$) на КРС сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10 % СРПВ на фоне ФН (% СРПВ), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [9, 10].

Определение микроальбуминурии (МАУ) в моче проводили с помощью тест-полосок «Micral-Test II» фирмы «Roche» (Франция). МАУ диагностировали при двукратном определении альбуминурии в диапазоне от 20 до 200 мкг/мин. Суточную протеинурию в диапазоне до 150 мг расценивали как физиологическую, а более 150 мг – как патологическую.

Все обследованные дети и подростки с О получали гипокалорийное питание с учетом индивидуальных характеристик (возраста и пола) и дозированные ФН (ЛФК). Медикаментозная терапия не проводилась.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft с ис-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей

Параметры	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=34)
ИРИ базальный, мкЕД/мл	15,6±1,7	29,5±3,1*
НОМА-R	1,7±0,09	5,4±0,07*
ОХ, ммоль/л	4,13±0,08	5,12±0,05*
МК, мкмоль/л	271±26,4	366±21,3*
АГ, в т.ч.:		
лабильная АГ (абс./%)	4 (12,5 %)	9 (26,4 %)
стабильная АГ (абс./%)	4 (12,5 %)	3 (8,8 %)
	0 (0 %)	6 (17,6 %)
Миокардиодистрофия (абс./%)	2 (6,3 %)	7 (20,6 %)
Жировой гепатоз (абс./%)	2 (6,3 %)	5 (14,7 %)
Сахарный диабет 2-го типа (абс./%)	0 (0 %)	1 (2,9 %)
Ожирение (абс./%):		
I степень	18 (56,3 %)	3 (8,8 %)*
II степень	10 (31,2 %)	16 (47,1 %)
III степень	4 (12,5 %)	15 (44,1 %)
ИМТ, кг/м ²	27,2±1,89	33,4±1,21*
ОТ/ОБ	0,84±0,02	0,89±0,01*

* Достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами у детей 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Показатели СРПВ у детей с О и МС и детей контрольной группы по данным реовазографии

Параметры реовазографии	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=34)	Контрольная группа (n=15)
Каротидно-радиальный сегмент справа:			
СРПВ, м/с	6,16±0,32	6,74±0,29*	5,21±0,35
ВРПВ, с	0,128±0,009	0,115±0,008*	0,151±0,011
Каротидно-радиальный сегмент слева:			
СРПВ, м/с	6,19±0,35	6,79±0,28*	5,23±0,34
ВРПВ, сек	0,127±0,010	0,114±0,007*	0,151±0,011
Каротидно-тибиальный сегмент справа:			
СРПВ, м/с	9,3±0,81	11,6±0,76*	8,6±0,81
ВРПВ, с	0,181±0,008	0,150±0,007*	0,201±0,013
Каротидно-тибиальный сегмент слева:			
СРПВ, м/с	9,3±0,88	11,4±0,83*	8,5±0,83
ВРПВ, с	0,181±0,007	0,152±0,006*	0,202±0,014

Здесь и в табл. 3: * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы.

пользованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ полученных результатов, по данным реовазографического метода исследования, свидетельствовал о достоверно более

высоких показателях СРПВ по артериальным сосудам каротидно-радиального и каротидно-тибиального сегментов у детей с МС по сравнению с детьми контрольной группы (табл. 2). Соответственно у детей 2-й группы регистрировались достоверно более низкие значения ВРПВ по сосудам вышеуказанных сегментов (табл. 2). У детей 1-й

группы различия в СРПВ и ВРПВ по сравнению с детьми контрольной группы носили аналогичный, но менее выраженный ($p > 0,05$) характер. Таким образом, СРПВ у детей с О находилась в прямой зависимости от состояния ИР и свидетельствовала о повышении жесткости сосудистой стенки преимущественно у детей с МС.

В дальнейшем для уточнения вклада ЭД в процесс сосудистого ремоделирования у обследованных детей была проведена функциональная проба с ФН. Для косвенной оценки ЭД (функциональной констрикции сосудов) применяют пробы с использованием реовазографического, сфигмографического или доплерографического методов исследования [4, 11–15]. Наиболее часто для оценки сосудодвигательной функции эндотелия используют показатель расширения диаметра артерии на фоне различных проб (потокзависимая вазодилатация), а также процентное соотношение линейной скорости кровотока после пробы к ее исходному уровню [9, 16].

У детей с О регистрировалась адекватная реакция сосудов на ФН, проявляющаяся снижением СРПВ на фоне пробы более чем на 10% по сравнению с исходной СРПВ. В то же время у детей с МС на фоне более высоких ($p < 0,05$) исходных параметров СРПВ регистрировалось сохранение ее исходно высоких параметров и после пробы с ФН (табл. 3). Изменение СРПВ после пробы не более чем на 10% выявлялось у 71,4% детей с МС и свидетельствовало об ЭД.

При индивидуальном анализе состояния эндотелийзависимой вазодилатации у больных с О и МС были выделены 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\%$ СРПВ) и вазоконстрикция (% СРПВ от 10% и менее). У пациентов с МС вазоконстрикция регистрировалась в 1,8 раза чаще, чем у детей с О ($p < 0,05$). У детей контрольной группы патологическая ответная реакция в виде вазоконстрикции не определялась (рис. 1). Вазоконстриктивный вариант ответа на ФН, наиболее часто регистрируемый у детей с О и подтвержденной ИР, проявлялся стойкой, малообратимой вазоконстрик-

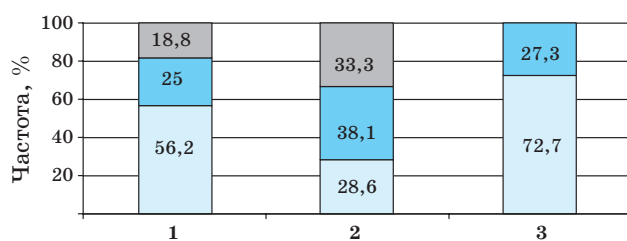


Рис. 1. Варианты ответной реакции сосудов на пробу с ФН по данным реовазографии у обследованных больных. Здесь и на рис. 2: 1 – 1-я группа, 2 – 2-я группа, 3 – контрольная группа; ■ – адекватная вазодилатация, ■ – неадекватная вазодилатация, ■ – вазоконстрикция.

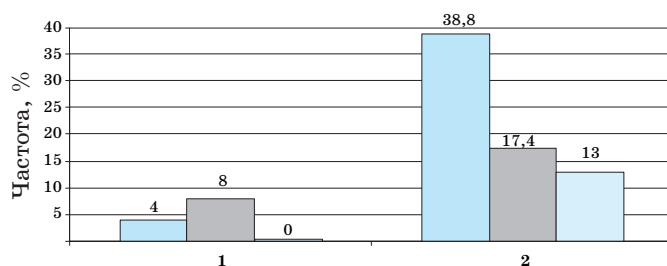


Рис. 2. Частота встречаемости МАУ, физиологической и патологической суточной протеинурии у детей и подростков с О и МС.

■ – МАУ, ■ – физиологическая протеинурия, ■ – патологическая протеинурия.

цией, отражающей развитие процессов ремоделирования сосудов.

Известно, что проявлением ЭД наряду с эндотелийзависимой вазоконстрикцией является МАУ, переходящая в дальнейшем в протеинурию [17, 18]. В связи с этим было проведено изучение состояния этого маркера ЭД у детей с О и МС. На первом этапе у детей и подростков определяли суточную протеинурию, а при отсутствии белка в моче – трехкратно проводили исследование на МАУ.

Анализ полученных данных показал, что у детей с МС протеинурия (физиологическая или патологическая) и МАУ регистрировались соответ-

Таблица 3

Динамика СРПВ у детей с О и МС и детей контрольной группы на фоне ФН

Параметры реовазографии (справа)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=21)	Контрольная группа (n=15)
Предплечье (КРС):			
СРПВ исх, м/с	6,18±0,34	6,78±0,31*	5,21±0,35
СРПВ фн, м/с	6,01±0,33* ¹⁾	7,02±0,30*	4,32±0,35
% СРПВ	29,6±1,21* ¹⁾	15,3±0,68*	39,6±2,35
Голень (КТС):			
СРПВ исх, м/с	9,3±0,88	11,4±0,86*	8,6±0,81
СРПВ фн, м/с	9,02±0,76 ¹⁾	11,8±0,83*	7,2±0,68
% СРПВ	21,8±1,72* ¹⁾	14,4±1,23*	28,7±2,31

¹⁾ Достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами у детей 1-й и 2-й групп.

ственно в 30,4% и 34,8% случаев (рис. 2) и достоверно превышали частоту встречаемости аналогичных параметров у детей с О ($p < 0,05$).

Полученные в ходе проведенного исследования результаты дают основание полагать, что ЭД является одним из ранних (доклинических) негативных эффектов ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, способствуя, с одной стороны, нарастанию ИР, а с другой – как самостоятельный фактор риска – прогрессированию ремоделирования сосудов.

Заключение

Таким образом, О и сопровождающая его ИР способствуют у детей и подростков нарушению сосудодвигательной функции эндотелия и повышению его проницаемости, т.е. развитию ЭД. ЭД в свою очередь, приводит, с одной стороны, к функциональной, а в последующем и к необратимой вазоконстрикции, а, с другой, вовлекая в процесс со-

суды клубочкового аппарата почек – к МАУ и в дальнейшем к патологической протеинурии. Отмеченные критерии являются факторами риска кардиоваскулярных нарушений при МС [4, 5, 12, 18–20]. При этом стойкая вазоконстрикция прямо, а также опосредованно через повышение внутрипочечного гломерулярного давления, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к ремоделированию сосудистой стенки, т.е. к формированию и прогрессированию кардиоваскулярного МС. Формируется порочный круг: усиление ЭД сопровождается повышением ИР, которая в свою очередь способствует прогрессированию ЭД. В этой связи необходимо своевременное проведение немедикаментозных мероприятий (гипокалорийная диета, ФН), направленных на коррекцию ЭД на ранних стадиях ее развития у детей с О, т.е. до формирования выраженной ИР с целью профилактики кардиоваскулярных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойцов С.А.* Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Consilium medicum.* 2004. 6 (5): 315–319.
2. *Khozjinova N., Milyagina I., Milyagin V.* Arterial stiffness and cardiac remodeling in hypertensive patients. *Am. J. Hypertension.* 2004; 17 (5): 1207.
3. *Kidawa M., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z., Kaspizak J.D.* Arterial disfunction in syndrome X: results and pulse wave propagation tests. *Heart.* 2003; 89: 422–426.
4. *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; 6 (1): 16–18.
5. *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; 4 (2): 95–97.
6. *Шестакова М.В.* Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *Рус. мед. журнал.* 2001; 9 (2): 88–90.
7. *Vanhoutte P.M.* How to assess endothelial function in human blood vessels. *Hypertension.* 1999; 178: 1047–1058.
8. *Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В.* Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности. *Пробл. эндокринологии.* 2005; 1: 34–40.
9. *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 гипертензией. *Вестник ВолГМУ.* 2006; 1: 41–44.
10. *Vogel R.A.* Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (2A): 318–348.
11. *Илюхин О.В., Лопатин Ю.М.* Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестн. ВолГМУ.* 2006; 1: 3–8.
12. *Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А.* Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор). *Кардиология.* 2005; 1: 63–71.
13. *Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др.* Новый автоматизированный метод определения распространения скорости пульсовой волны. *Функциональная диагностика.* 2004; 1: 33–39.
14. *Милягина И.В., Грекова М.В.* Показатели жесткости артериальной стенки у здоровых людей по данным лодыжечно-плечевого метода определения скорости распространения пульсовой волны. *Вестн. Смоленской медицинской академии.* 2004; 1: 38–40.
15. *Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257–265.
16. *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: 33–38.
17. *Dineen S.F., Gerstein H.C.* The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1413–1418.
18. *Hoehner C.M., Greenlund K.J., Rith-Najarian S. et al.* Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. *The Inter-Tribal Heart Project. J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1616–1626.
19. *Clausen P., Jensen J.S., Jensen G., et al.* Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation.* 2001; 103: 1869–1874.
20. *Tuttle K.R., Puhlman M.E., Cooney S.K., Short R.A.* Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 918–925.