

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-056.257-053.2-092

*Е.В. Постникова, И.Е. Смирнов, О.И. Маслова, Л.С. Намазова-Баранова***КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлена современная концепция формирования эндотелиальной дисфункции при ожирении у детей. Описаны молекулярные механизмы регуляции функционального состояния эндотелия в жировой ткани и возможное значение эндотелиальной дисфункции в формировании сердечно-сосудистых осложнений при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин, дети и подростки

*E.V. Postnikova, I.E. Smirnov, O.I. Maslova, L.S. Namazova-Baranova***CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE FORMATION OF OBESITY IN CHILDREN**

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

There is presented the modern concept of the formation of endothelial dysfunction in obesity in children. The molecular mechanisms of regulation of functional state of endothelium in adipose tissue and the possible importance of endothelial dysfunction in the formation of cardiovascular complications in obesity are described.

Key words: obesity, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin, children and adolescents

В настоящее время ожирение рассматривается как неинфекционная эпидемия и представляет собой хроническое заболевание, которое широко распространено, имеет тенденцию к неуклонному росту и все более тяжелому течению. Ожирение как форма патологии ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа. По данным ВОЗ, распространенность ожирения среди взрослых составляет 11%, при этом 35% людей имеют избыточную массу тела [1]. Ожирение формируется при патологическом дисбалансе между получаемой и используемой энергией и характеризуется избыточным отложением липидов в жировой ткани, что ведет к системным метаболическим изменениям и возникновению дислипидемии и инсулинрезистентности [2, 3]. Для поддержания постоянной массы тела жировая ткань и гипоталамус обмениваются сложными гормональными сигналами, определяющими аппетит, усвоение пищи, расход энергии и массу тела. Эмоционально-поведенческие аспекты приема пищи регулируются центрами, расположенными в кортикальной части лимбической системы (поясничная извилина, гиппокамп, инфратенториальная область), а также в миндалине, разруше-

ние которой приводит к психическому безразличию к виду и характеру предлагаемой пищи. В связи с этим очевидно, что нарушения, связанные с последствиями перенесенной перинатальной гипоксии мозга, ведут к нарушению гематоэнцефалического барьера, изменениям нейромедиаторных процессов в структурах ЦНС, прежде всего гипоталамо-гипофизарной системы, что делает эту область мозга весьма уязвимой к различным патогенным воздействиям, способствующим формированию ожирения уже в детском возрасте.

В последние годы было показано, что жировая ткань является метаболически и эндокринно активным органом, обеспечивающим информацией о собственной массе и состоянии питания всего тела головной мозг и инсулинчувствительные ткани путем синтеза и секреции ряда адипокинов, таких как лептин, адипонектин, резистин и др. [6, 7]. Ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой является лептин, который представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, циркулирующий в крови в комплексе с транспортным белком молекулярной массой 16 кД. Он относится к цитокинам, образуемым жировой тканью и в физиологических условиях подавляет синтез инсулина. Лептин участвует в регуляции аппетита, обеспечивая анорексигенный эффект, блокируя в гипоталамусе синтез и высвобождение нейропептида Y, вызывающего чувство голода. При этом признается, что серотониновая система сиг-

Для корреспонденции: Постникова Екатерина Владимировна, аспирант НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: e.v.postnikova@yandex.ru

нализирует о кратковременном насыщении, а лептиновая — о состоянии энергетических резервов организма. Эти две системы функционируют независимо друг от друга. Интерес исследователей к лептину вызван ростом сердечно-сосудистой патологии при ожирении. Установлено, что связь между количеством лептина и заболеваниями сердечно-сосудистой системы существует вне зависимости от других факторов риска, таких как курение, высокий уровень холестерина и АД, и обусловлена влиянием лептина на эластичность артерий. Кроме того, повышенный уровень лептина создает высокую вероятность тромбоза в результате особого взаимодействия между лептином и рецепторами к нему, расположенными на тромбоцитах. В связи с этим особый интерес представляет исследование взаимодействия лептина с молекулярными факторами, определяющими функциональное состояние эндотелия, реактивности сосудов и микроциркуляции на разных этапах формирования ожирения у детей [4, 5].

При воздействии различных повреждающих факторов (особенно обменных и иммунокомплексных) способность эндотелиальных клеток высвободить релаксирующие и антиатерогенные факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается; эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и становится инициатором и модулятором многих патологических процессов в организме [6, 7]. Ожирение также ассоциируется с изменениями внутриклеточной передачи сигнала инсулина в различных тканях и активирует сигнальные каскады митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК), что способствует повышению резистентности к инсулину [8—10].

Установлено, что ожирение у детей коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, увеличением активности маркеров воспаления и окислительного стресса, хотя связь между этими факторами еще предстоит исследовать. Пока недостаточно ясно, как формируется дисфункция эндотелия при ожирении. Ее связывают с нарушениями функционального состояния жировой ткани и изменениями регуляции эндокринной (паракринной) активности адипоцит-производных факторов. При этом в крови больных увеличиваются концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [2, 11]. ФНО α экспрессируется в жировой ткани, что индуцируется ожирением и в дальнейшем способствует системной резистентности к инсулину [12]. Кроме того, показано, что сосуды являются важной мишенью ФНО α [5, 17]. Увеличение массы жировой ткани при ожирении сопровождается ее инфильтрацией макрофагами, повышением вторичной продукции хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) и уже указанных провоспалительных цитокинов, инфильтрацией преадипоцитами и эндотелиальными клетками [11]. При этом нарушается регуляция баланса между сосудистыми факторами, особенно между эндогенной продукцией оксида азота (NO) и системой эндотелинов, что в свою очередь сопровождается изменениями инсу-

линстимулированной эндотелийзависимой вазодилатации [5].

Эндотелий является первой линией клеток, на которые воздействуют эти цитокины [2, 13], что сопровождается изменениями экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (эNOC) и уменьшением биодоступности NO [14—16]. Помимо биологического дефицита NO дисфункция эндотелия характеризуется усиленной биологической активностью сосудосуживающих и проатерогенных факторов, в частности эндотелина-1, наиболее сильного сосудосуживающего пептида, синтезируемого эндотелиальными клетками. Полагают, что именно он играет центральную роль в патофизиологии вазомоторных нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, а также в образовании и развитии атеросклеротических бляшек [18]. Поэтому вполне возможно, что повышение активности системы эндотелина-1 может способствовать аномальному сосудистому гомеостазу у больных ожирением.

Первые свидетельства в поддержку этой гипотезы были получены при исследовании взаимодействия эндотелина-1 и системы NO у лиц с ожирением и больных сахарным диабетом 2-го типа [19]. Затем был выявлен дисбаланс между NO и системой эндотелина-1 в сосудах пациентов с ожирением со сдвигом от нормального NO-опосредованного сосудорасширяющего действия в сторону эндотелин-1-опосредованной вазоконстрикции [4].

Наличие эндотелиальной дисфункции у больных ожирением, характеризующейся снижением уровня NO, показано в исследованиях, в которых у пациентов с повышенным индексом массы тела в ответ на интраартериальное введение эндотелийзависимого вазодилатора метахолина (агониста мускариновых рецепторов) дилатация резистивных артерий предплечья, по данным УЗИ, снижалась [20, 21]. В дальнейшем показано снижение дилатации артерий нижних конечностей на фоне физической нагрузки у мальчиков препубертатного возраста с ожирением по сравнению с группой сравнения (без ожирения), у этих же пациентов было определено увеличение толщины интима—медиа сонных артерий и снижение эндотелийзависимой NO-опосредованной дилатации кровотока в плечевой артерии во время отдыха [22]. Наряду с этим было выявлено, что уменьшение массы тела приводит к улучшению состояния эндотелия и метаболических параметров у лиц с ожирением, что в большей степени коррелирует с уровнем глюкозы и не зависит от изменений массы тела, исходя из чего можно полагать, что связь между ожирением и эндотелиальной дисфункцией не является прямой и, вероятно, опосредована метаболическими нарушениями, индуцированными ожирением [23]. При легкой и умеренной степени ожирения отмечается нарушение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у здоровых детей младшего возраста, и эти изменения были частично обратимыми даже при короткой диетической программе в сочетании с физическими упражнениями [24, 25]. Однако значение обратимости таких изменений нуждается в дальнейших доказательствах. У взрослых с нормальной массой тела

средняя прибавка в массе 4,1 кг ослабляла расширение сосудов, опосредованное введением вазодилаторов, что затем было восстановлено до базового уровня, когда испытуемые сбросили набранную массу [26]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что ожирение без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с нарушенной вазомоторной функцией артерий, и поэтому мероприятия, направленные на снижение массы тела могут привести к улучшению эндотелиальной функции у лиц, страдающих ожирением, таким образом потенциально снижая риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде исследования также применяется сочетание приведенного метода с определением толщины стенок интима—медиа сонной артерии, при котором у страдающих ожирением детей выявляется значимое увеличение толщины интима—медиа сонных артерий (что тесно связано с соотношением уровней систолического и диастолического АД, соотношением окружности талии и бедер, уровнем триглицеридов, содержанием липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) и холестерина в сыворотке крови, уровнем инсулина натощак и инсулинрезистентностью) [27, 28]. Еще одно направление изучения эндотелиальной дисфункции — выявление снижения реактивной гиперемии на плетизмографии. При этом после определения базовых показателей на несколько минут на плечо пациента накладывается манжета, пережимающая плечевую артерию, при снятии которой возобновление кровотока стимулирует вазодилатацию и реактивную гиперемию; эти эффекты выявляются сенсором в виде повышенного пульсового давления. При ожирении индекс реактивной гиперемии (рассчитываемый как отношение средней амплитуды пульсовой волны, измеряемой за 60 с, начиная с 1 мин после снятия манжеты, к средней амплитуде пульсовой волны, измеряемой в начале исследования) снижался [29]. Проведены также исследования, когда определяли уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции в крови и было показано, что циркулирующий тканевый фактор прокоагулянтной активности (TF-PCA), фактор VII (FVII) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) коррелируют с индексом массы тела у детей с ожирением [30]. При этом проявления эндотелиальной дисфункции уменьшаются на фоне проводимой терапии диетой и дозированной физической нагрузкой [31—33].

Важно отметить, что новые данные свидетельствуют о том, что дисфункция сосудов при ожирении не ограничивается только эндотелием, но также включает в себя другие слои стенки сосуда. В частности, связанные с ожирением изменения в гладкомышечных клетках средней оболочки (*t. media*), по-видимому, нарушают облегчающее физиологическое действие инсулина на сосудорасширяющие стимулы, тогда как адвентиция и периваскулярная жировая ткань представляются источниками провоспалительных и вазоактивных факторов, которые могут способствовать дисфункции эндотелия и гладкомышечных клеток и участвовать таким образом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Эндотелий играет центральную роль в регуляции АД и кровотока посредством непрерывной модуляции сосудистого тонуса через высвобождение вазоактивных веществ, включая NO и эндотелин-1 [2, 34]. В первую очередь это достигается путем своевременного и сбалансированного производства и высвобождения эндотелиальных релаксирующих факторов, а именно NO, простаглицлина, или эндотелин-производного фактора гиперполяризации [35—37], а также физиологически активных веществ, обеспечивающих сужение сосудов, таких как эндотелин-1, тромбоксан A₂, ангиотензин II или супероксид-анион. Эндотелиальные клетки являются специализированными структурами, они способны определять разнообразные физические, химические или механические стимулы, такие как изменение индуцированного напряжения сдвига кровотока, которое имеет решающее значение для физиологической саморегуляции сосудистого тонуса. Помимо того что эти клетки играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, они также непрерывно адаптируются к местным метаболическим потребностям и имеют значение для поддержания всего сосудистого гомеостаза с участием антиоксидантных, противовоспалительных, профибринолитических и антикоагулянтных эффектов. Помимо этого в физиологических условиях неповрежденный эндотелий по принципу обратной связи регулирует лейкоцитарную адгезию и миграцию, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, секрецию сосудосуживающих факторов, а также агрегацию и адгезию тромбоцитов [35].

Хорошо известно, что гипертензия, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение и сидячий образ жизни представляют собой основные факторы риска, ведущие к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу и другим клиническим проявлениям сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция в первую очередь характеризуется нарушением регуляции сосудистого тонуса в результате пониженной активности эНOC, недостатка кофакторов для синтеза NO, ослабленного высвобождения или повышенного разрушения NO. Кроме того, при этом патологическом процессе эндотелиальные клетки напрямую поражаются из-за окислительного стресса, повышения эндогенных ингибиторов синтеза NO, воспаления, увеличения уровня адипоцитоклинов, повышения выделения альдостерона или истощения тетрагидробиоптерина [35, 38]. Наконец, эндотелиальная дисфункция также характеризуется увеличением эндотелин-производных констриктивных факторов, в том числе ангиотензина II, эндотелина, супероксид-анионов и производимых циклооксигеназой простаглицлинов [35, 39].

NO является газообразным липофильным свободным радикалом, образующимся тремя различными изоформами синтазы NO (NOS): тип 1, или нейронная синтаза NO (nNOC); тип 2, или индуцибельная (iNOC) и тип 3, или эНOC. Вклад эНOC в регуляцию гемодинамики является значительным. Ее экспрессия является жизненно важной для функции эндотелия [39, 40].

Установлено, что при ожирении изменяется

транспорт L-аргинина через катионные транспортеры аминокислот 1 (hCAT-1) и синтез NO эНОС (т. е. сигнальный путь L-аргинин—NO в эндотелии), что нарушает функции эндотелиального сигнального пути L-аргинин-NO и уменьшает экспрессию и активность eNOS. Эти изменения приводят к более низкому, чем физиологическое, синтезу NO, что определяет изменения реактивности сосудов. Нарушения эндотелиального сигнального пути L-аргинин-NO зависят также от ряда регулирующих механизмов, в том числе от активности A2A-рецепторов аденозина в микро- и макрососудах при сахарном диабете и, вероятно, при ожирении за счет накопления внеклеточного аденозина в результате сокращения экспрессии и активности уравнивающего нуклеозидного переносчика 1 (hENT1).

При состояниях гиперхолестеринемии экспрессия и активность катионного транспортера аминокислот 1 и эНОС также снижаются, что приводит к уменьшению захвата L-аргинина и синтеза NO соответственно [2]. Однако более высокая экспрессия и активность аргиназы (наиболее вероятно, аргиназы 2) приводит к увеличению образования L-орнитина и мочевины [41]. Сахарный диабет связан с более высокой экспрессией и активностью hCAT-1 и ведет к избыточному накоплению L-аргинина. Это явление приводит к увеличению метаболизма L-аргинина эНОС, из-за чего повышается экспрессия и активность этого фермента, что в свою очередь ведет к избыточной продукции NO [2].

Экспрессия эНОС изменяется при многих состояниях, являющихся факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний; продукция NO при этом снижается [2]. Снижение биодоступности NO рассматривают как один из наиболее важных факторов связи с сосудистыми повреждениями. Однако остается неясным, является ли это причиной или результатом эндотелиальной дисфункции.

В то время как при эффективном контроле массы тела индуцированная ожирением эндотелиальная дисфункция является, по крайней мере частично, обратимой, этих мероприятий недостаточно для предотвращения метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования патофизиологических механизмов, лежащих в основе поражения сосудов у детей с ожирением, что позволит определить дополнительные цели фармакологического вмешательства для предотвращения осложнений ожирения. Кроме того, некоторые показатели, характеризующие динамику эндотелиальной дисфункции при ожирении у детей, можно использовать для оценки клинического статуса больных и мониторинга эффективности их лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet N°311, March 2011, updated March 2013.
- Leiva A., Pardo F., Ramirez M.A., Farias M., Casanello P., Sobrevia L. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp. Diabet. Res.* 2011; 2011: 349286.
- Nishimura S., Manabe I., Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov. Med.* 2009; 8 (41): 55—60.
- Tesouro M., Cardillo C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. *Acta Physiol. Scand.* 2011; 203 (1): 279—86.
- Campia U., Tesouro M., Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165 (3): 561—73.
- Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 316: 129—39.
- Lee D.E., Kehlenbrink S., Lee H. et al. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296: E1210—29.
- Singla P., Bardoloi A., Parkash A.A. Metabolic effects of obesity: a review. *World J. Diabet.* 2010; 1:76—88.
- von Versen-Höynck F., Rajakumar A., Parrott M.S., Powers R.W. Leptin affects system a amino acid transport activity in the human placenta: evidence for STAT3 dependent mechanisms. *Placenta.* 2009; 30 (4): 361—7.
- Shen N., Yu X., Pan F.Y. et al. An early response transcription factor, Egr-1, enhances insulin resistance in type 2 diabetes with chronic hyperinsulinism. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (16): 14508—15.
- Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1785—8.
- Peraldi P., Hotamisligil G.S., Buurman W.A. et al. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (22): 13018—22.
- Meijer K., de Vries M., Al-Lahham S. et al. Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One.* 2011; 6 (3) Article ID e17154.
- Kim F., Pham M., Maloney E. et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc/r Biol.* 2008; 28 (11): 1982—8.
- Yamamoto E., Nakamura T., Kataoka K. et al. Nifedipine prevents vascular endothelial dysfunction in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, by improving eNOS dysfunction and dephosphorylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 403 (3—4): 258—63.
- Nascimento T.B., Baptista R.D., Pereira P.C. et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 97 (1): 40—5.
- Greenstein A.S., Khavandi K., Withers S.B. et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009; 119 (12): 1661—70.
- Levin E.R. *Endothelins*. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (6): 356—63.
- Mather K.J., Lteif A., Steinberg H.O. et al. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 (8): 2060—6.
- Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M., Ventura G. et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes.* 2001; 50 (1): 159—65.
- Van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Dengel D.R. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in normotensive and normoglycemic obese adult humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47 (2): 310—3.
- Karpoff L., Vinet A., Schuster I. et al. Abnormal vascular reactivity at rest and exercise in obese boys. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39 (2): 94—102.
- Bigornia S.J., Mott M.M., Hess D.T. et al. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18 (4): 754—9.
- Woo K.S., Chook P., Yu C.W. et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation.* 2004; 109 (16): 1981—6.
- Woo K.S., Chook P., Yu C.W., Sung R.Y. et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (7): 852—7.
- Romero-Corral A., Sert-Kunoyoshi F.H., Sierra-Johnson J. et al. Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (8): 662—6.
- Ciccione M.M., De Pergola G., Porcelli M. T. et al. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC Cardiovasc. Disord.* 2010; 10: 22.
- Simsek E., Balta H., Balta Z. et al. Childhood obesity-related

- cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. Turk. J. Pediatr. 2010; 52 (6): 602—11.
29. **Tryggestad J.B., Thompson D.M., Copeland K.C.** et al. Sex differences in vascular compliance in normal-weight but not obese boys and girls: the effect of body composition. Int. J. Pediatr. 2012; 2012: 607895.
 30. **Singh A., Foster G.D., Gunawardana J., McCoy T.A.** et al. Elevated circulating tissue factor procoagulant activity, factor VII, and plasminogen activator inhibitor-1 in childhood obesity: evidence of a procoagulant state. Br. J. Haematol. 2012; 158 (4): 523—7.
 31. **Kerr S.M., Livingstone M.B., McCrorie T.A.** et al. Endothelial dysfunction associated with obesity and the effect of weight loss interventions. Proc. Nutr. Soc. 2011; 70 (4): 418—25.
 32. **Mavri A., Poredoš P., Suran D.** et al. Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. Heart Vessels. 2011; 26 (1): 31—8.
 33. **Park J.-H., Miyashita M., Kwon Y.-C.** et al. A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study BMC Pediatr. 2012; 12: 111.
 34. **Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M.** et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. Rev. Port. Cardiol. 2009; 28 (10): 1121—51.
 35. **Radenković M., Stojanović M., Potpara T.** et al. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. Biomed. Res. Int. 2013; 2013: 252158.
 36. **Dias R.G., Negrão C.E., Krieger M.H.** Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. Arq. Bras. Cardiol. 2011; 96 (1): 68—75.
 37. **Gryglewski R.J.** Prostacyclin among prostanoids. Pharmacol. Rep. 2008; 60 (1): 3—11.
 38. **Versari D., Daghini E., Viridis A.** et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br. J. Pharmacol. 2009; 157 (4): 527—36.
 39. **Searles C.D.** Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2006; 291 (5): 803—16.
 40. **Chatterjee A., Catravas J.D.** Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vasc. Pharmacol. 2008; 49 (4—6): 134—40.
 41. **Ryoo S., Bhunia A., Chang F.** et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. Atherosclerosis. 2011; 214 (2): 279—87.

Поступила 11.06.13

Сведения об авторах:

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Маслова Ольга Ивановна**, доктор мед. наук, проф., зав. отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, e-mail: maslova@nczd.ru; **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, проф., директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: namazova@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-004-055.5/7-037

Ю.В. Горина, М.С. Самсонова, О.И. Симонова, И.В. Винярская

ИЗМЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены инструменты, применяемые для оценки качества жизни больных муковисцидозом; факторы, влияющие на сообщения пациентов об их качестве жизни; мониторинг качества жизни в клинической практике; качество жизни как исход в клинических исследованиях; вопрос о том, может ли качество жизни предсказывать выживаемость пациентов.

Задачей для будущего является использование доступной информации для развития и оценки психологических вмешательств, которые можно было бы ожидать для улучшения качества жизни детей и взрослых с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, качество жизни, связанное со здоровьем, результаты, сообщаемые пациентами

Yu. V. Gorina, M.S. Samsonova, O.I. Simonova, I.V. Vinyarskaya

MEASUREMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN CYSTIC FIBROSIS: ACHIEVEMENTS AND LIMITATIONS

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

There re presented the tools used for the assessment of the quality of life in patients with cystic fibrosis, factors affecting the reporting by patients about their quality of life; monitoring of the quality of life in clinical practice; quality of life as an outcome in clinical trials; whether the quality of life can predict survival of patients.

The task for the future is to use the available information to develop and evaluate psychological interventions which can be expected to improve the quality of life of children and adults with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, health-related quality of life, the results reported by patients

Муковисцидоз (МВ) — это одно из наиболее распространенных наследственных ауто-сомно-рецессивных заболеваний, характер-

ризующихся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом.

Сегодня благодаря расширению знаний о МВ, разработке эффективных методов терапии заболевание диагностируется намного раньше, а средняя продолжительность жизни больных в развитых странах увеличилась. Так, доля взрослых пациентов в Москве и Московской области за последнее десятилетие до-

Для корреспонденции: Горина Юлия Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН, e-mail: vgorinova@yandex.ru