

ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

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

Бекезин В.В., Козлова Л.В., Милягин В.А., Козлова И.С.
Смоленская государственная медицинская академия

Резюме

Оценено состояние сосудодвигательной функции эндотелия у 66 детей и подростков с ожирением и 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.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелий, сосудодвигательная функция, реовазография, ювенильный возраст.

Ремоделирование сосудов при метаболическом синдроме (МС), с одной стороны, является следствием воздействия инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, а также повышенного артериального давления (АД) на сосудистую стенку, с другой — само по себе ведет к развитию и прогрессированию инсулинорезистентности и артериальной гипертензии [2, 12]. Ремоделирование сосудов состоит из обратимого функционального компонента, обусловленного эндотелиальной дисфункцией и необратимого — артериосклероза в виде генерализованных дегенеративных изменений артериальной меди. Воздействуя на функциональный фактор ремоделирования сосудов можно предотвратить или замедлить прогрессирование структурной перестройки сосудистой стенки, а, стало быть, повлиять на развитие инсулинорезистентности и артериальной гипертензии (АГ). При этом сведения о состоянии сосудистой реактивности у взрослых больных ожирением или МС ограничиваются немногочисленными публикациями [5, 9], а у детей и подростков — отсутствуют.

Для косвенной оценки эндотелиальной дисфункции (функциональной констрикции сосудов) чаще применяют пробы с использованием реовазографического, сфигмографического или доплерографического методов исследования [6, 13]. С этой целью наиболее часто в литературе [4] используют показатель расширения диаметра артерии на фоне различных проб (потокзависимая вазодилатация), а также процентное соотношение линейной скорости кровотока после пробы к ее исходному уровню. При этом наиболее часто для оценки сосудодвигательной функции эндотелия используются сосуды мышечного типа [3, 4].

В связи с этим определилась цель нашего исследования — изучить особенности сосудодвигательной

функции эндотелия у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности.

Материал и методы

Обследовано 66 детей и подростков с ожирением в возрасте 11-16 лет (табл. 1). У обследованных детей определяли антропометрические (масса тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), гормональные (иммунореактивный инсулин — ИРИ) и лабораторные (гликемия натощак, общий холестерин, мочевая кислота) параметры. Для определения иммунореактивного инсулина применялся иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). Инсулинорезистентность оценивалась по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра НОМА-R, вычисляемого по формуле: $УГН$ (уровень гликемии натощак, ммоль/л) $\times$ $УИН$ (уровень инсулина натощак, мкЕД/мл) / 22,5 [1]. При этом индекс НОМА-R < 2 свидетельствовал об отсутствии инсулинорезистентности.

Все обследованные дети в зависимости от уровня инсулинорезистентности были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 ребенка с ожирением и сохраненной чувствительностью к инсулину (НОМА-R < 2). 2-ю группу составили 34 ребенка с НОМА-R $\geq$ 4. При этом индекс НОМА-R $\geq$ 4, подтверждающий наличие инсулинорезистентности, регистрировался у 21 ребенка. Клинико-лабораторная характеристика детей 1-й и 2-й групп свидетельствовала о более высокой частоте регистрации артериальной гипертензии, ожирения III степени и выраженных изменений лабораторных показателей у детей с НОМА-R $\geq$ 4 (табл. 1). Выявленные изменения у детей

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей

Параметры	Группы	
	1-я (n=32)	2-я (n=34)
Лабораторные данные (M±m): 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*
Мочевая кислота (ммоль/л)	271±26,4	366±21,3*
Клинические данные: АГ всего	4 (12,5 %)	9 (26,4 %)
лабильная АГ (абс., %),	4 (12,5 %)	3 (8,8 %)
стабильная АГ (абс., %)	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 типа (абс., %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)
Ожирение (абс., %): 1 степень	18 (56,3 %)	3 (8,8 %)*
2 степень	10 (31,2 %)	16 (47,1 %)
3 степень	4 (12,5 %)	15 (44,1 %)
ИМТ (кг/м²) (M±m)	27,2±1,89	33,4±1,21*
ОТ/ОБ (M±m)	0,84±0,02	0,89±0,01*

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

2-й группы свидетельствовали о формировании у них метаболического синдрома.

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

Реовазографию конечностей (предплечье и голень) проводили с применением диагностического комплекса «Кардио» на базе ПЭВМ-586 (Тверь, 1993). Для этого синхронно регистрировали реовазограммы сонной, тибиальной и лучевой артерий и определяли время запаздывания периферического пульса по отношению к центральному — время распространения пульсовой волны (ВРПВ, сек). Измерив расстояние между точками регистрации реовазограммы сонной и тибиальной (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 эндотелиальной дисфункции, у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой. При этом СРПВ оценивали до и после проведения физической нагрузки (30 приседаний за 1 минуту) с последующим расчетом процента изменения СРПВ: %

$СРПВ = \{ (СРПВ_{исх} - СРПВ_{фн}) / СРПВ_{исх} \} 100$ на КРС сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10 % СРПВ на фоне физической нагрузки (% СРПВ), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [3, 13].

Определение микроальбуминурии в моче проводилось с помощью тест-полосок «Micral-Test II» фирмы «Roche» (Франция). Микроальбуминурия диагностировалась при двукратном определении альбуминурии в диапазоне от 20 до 200 мкг/мин. Суточная протеинурия в диапазоне до 150 мг расценивалась как физиологическая, а более 150 мг — как патологическая.

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

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и 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 контрольной группой (табл. 2). Соответственно у детей 2-й группы регистрировались достоверно более низкие значения времени распространения пульсовой волны по сосудам вышеуказанных сегментов (табл. 2). У детей 1-й груп-

Таблица 2

Показатели СРПВ у детей с ожирением и МС и у детей контрольной группы по данным реовазографии ($M \pm m$)

Параметры реовазографии	Группы		
	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=34)	Контрольная группа (n=15)
Каротидно-радиальный сегмент справа: СРПВ	6,16±0,32	6,74±0,29*	5,21±0,35
ВРПВ, сек	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	9,3±0,81	11,6±0,76*	8,6±0,81
ВРПВ, сек	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, сек	0,181±0,007	0,152±0,006*	0,202±0,014

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами контрольной группы и параметрами 1-й и 2-й групп.

Таблица 3

Динамика СРПВ у детей с ожирением и МС и у детей контрольной группы на фоне физической нагрузки

Параметры реовазографии (справа)	Группы		
	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* "	7,02±0,30*	4,32±0,35
% СРПВ (%)	29,6±1,21* "	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 "	11,8±0,83*	7,2±0,68
% СРПВ (%)	21,8±1,72* "	14,4±1,23*	28,7±2,31

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами контрольной группы и 1-й и 2-й групп; " - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами 1-й и 2-й групп.

пы различия в СРПВ и ВРПВ по сравнению с детьми контрольной группы носили аналогичный, но менее выраженный ($p > 0,05$) характер. Таким образом, скорость распространения пульсовой волны у детей с ожирением находилась в прямой зависимости от состояния инсулинорезистентности и свидетельствовала о повышении жесткости сосудистой стенки преимущественно у детей с метаболическим синдромом.

В дальнейшем для уточнения вклада эндотелиальной дисфункции в процесс сосудистого ремоделирования у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой.

У детей с ожирением более часто регистрировалась адекватная реакция сосудов на физическую нагрузку, проявляющаяся снижением СРПВ на фоне пробы более чем на 10 % по сравнению с исходной СРПВ. В то время как у детей с МС на фоне более высоких ($p < 0,05$) исходных параметров СРПВ регистрировалось сохранение этих параметров и после пробы с физической нагрузкой (табл. 3). Так, патологический результат данной пробы (изменение % СРПВ после пробы не более, чем на 10 %) выявлялся у 71,4 % детей с МС, что свидетельствовало об эндотелиальной дисфункции.

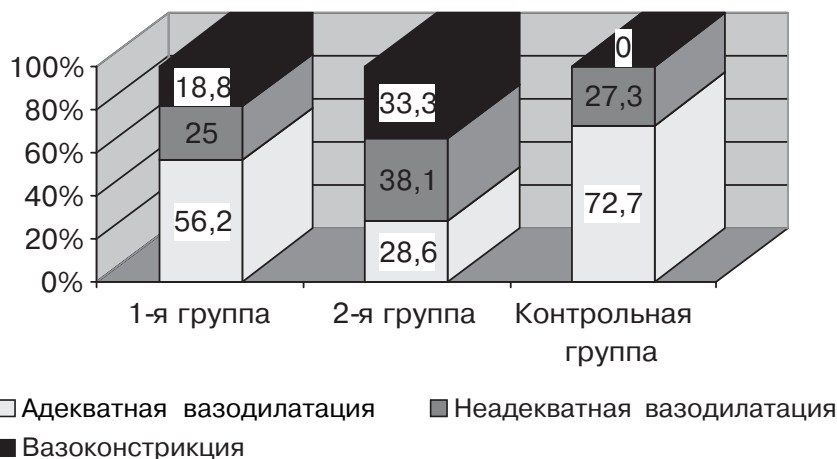


Рис. 1. Варианты ответной реакции сосудов на пробу с физической нагрузкой по данным реовазографии у обследованных детей.

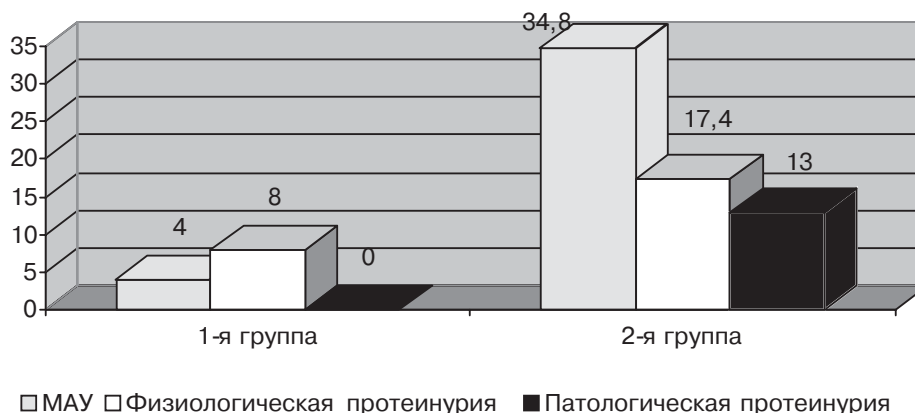


Рис 2. Частота встречаемости МАУ, физиологической и патологической суточной протеинурии у детей и подростков с ожирением и МС.

При индивидуальном анализе состояния эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с ожирением и МС были выделены 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\%$ СРПВ) и вазоконстрикция ($\% \text{ СРПВ}$ от 10% и менее). При этом у детей с МС вазоконстрикция регистрировалась в 1,77 раза чаще, чем у детей с ожирением ($p < 0,05$). У детей контрольной группы патологическая ответная реакция в виде вазоконстрикции не определялась (рис. 1). Вазоконстриктивный вариант ответа на физическую нагрузку, наиболее часто регистрируемый у детей с ожирением и подтвержденной инсулинорезистентностью, характеризовал стойкую, малообратимую вазоконстрикцию, подтверждающую развитие процессов ремоделирования сосудов.

Известно, что проявлением эндотелиальной дисфункции, наряду с эндотелий-зависимой вазоконстрикцией, является микроальбуминурия, переходящая в дальнейшем в протеинурию. В связи с этим было проведено изучение состояния данного маркера эндотелиальной дисфункции у детей с ожирением и МС. На первом этапе у детей и подростков определяли суточную протеинурию (физиологическая или патологическая), а при отсутствии белка в моче — микроальбуминурию трехкратно.

Согласно полученным данным, у детей с МС протеинурия (физиологическая или патологическая) и микроальбуминурия регистрировались соответственно в $30,4\%$ и $34,8\%$ случаев (рис. 2) и достоверно превышали частоту встречаемости данных параметров у детей с ожирением ($p < 0,05$).

Полученные в ходе проведенного исследования результаты дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция является одним из ранних (доклинических) негативных эффектов инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, спо-

собствуя, с одной стороны, нарастанию инсулинорезистентности, а с другой — прогрессированию ремоделирования сосудов (как самостоятельный фактор риска).

Заключение

Таким образом, ожирение и сопровождающая его инсулинорезистентность способствуют у детей и подростков нарушению сосудодвигательной функции эндотелия и повышению его проницаемости, т.е. развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, приводит, с одной стороны, к функциональной, а в последующем и к необратимой вазоконстрикции, а с другой, вовлекая в процесс сосуды клубочкового аппарата почек — к микроальбуминурии и в дальнейшем — к патологической протеинурии. Эти два критерия являются значительными факторами риска кардиоваскулярных нарушений при метаболическом синдроме [5, 7, 10]. При этом стойкая вазоконстрикция напрямую, а также опосредованно через повышение внутрисосудового давления, т.е. через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к ремоделированию сосудистой стенки, т.е. к формированию и прогрессированию кардиоваскулярного метаболического синдрома. Формируется порочный круг: усиление эндотелиальной дисфункции сопровождается повышением инсулинорезистентности, а та, в свою очередь, — прогрессированием эндотелиальной дисфункции. В связи с этим необходимо проведение своевременных и, в первую очередь, немедикаментозных мероприятий (гипокалорийная диета, физические нагрузки), направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ее развития у детей с ожирением, т.е. до формирования выраженной инсулинорезистентности.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности// Проблемы эндокринологии.-2005.- №1.- С.34-40.
2. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии//Consilium medicum.- 2004.- Том 6.- №5.- 2004.- С.315-319.
3. 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.- С.41-44.
4. 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//Вестник аритмологии.-2006.-№41.-С. 33-38
5. 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.- Том 6.- №1.- С.16-18.
6. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки//Вестник ВолГМУ.-2006.- №1.-С.3-8.
7. Кочкина М.С., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор)//Кардиология.-2005.-№1.-С.63-71
8. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В., Абраменкова Н.Ю., Уатве Т., Нитта С.И. Новый автоматизированный метод определения распространения скорости пульсовой волны//Функциональная диагностика.- 2004.-№1.-С.33-39
9. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома?//Русский медицинский журнал.- 2001.- Том 9.- №2.- С.88-90.
10. Clausen P., Jensen J.S., Jensen G., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects// Circulation.- 2001.-Vol. 103.-P. 1869–1874
11. 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.- Vol.39.-P.257-265.
12. Khozyinova N., Milyagina I., Milyagin V. Arterial stiffness and cardiac remodeling in hypertensive patients//Am. J. Hypertension.- 2004.-Vol.17(5).-P.1207
13. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation // Am J Cardiol -2001.-Vol.88(2A).- P.318-348.

Abstract

Endothelial vasoactive function was assessed in 66 children and adolescents aged 11-16 years, with obesity and metabolic syndrome (MS). Pathological result of rheovasography stress test was observed in 71,4% of MS children, pointing to endothelial dysfunction (ED) presence. In MS children, vasoconstriction was identified more often than in obese children – by 1,77 times ($p<0,05$). Therefore, there is a need for early ED correction in MS children.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial vasoactive function, rheovasography, adolescents

Поступила 05/11-2006