

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Г.С. МАСКОВА, Н.Л. ЧЕРНАЯ, О.Б. ДАДАЕВА

ГБОУ ВПО Ярославский Государственный медицинский Университет МЗ РФ,
ул. Революционная, 5, г. Ярославль, Россия, 150000

Аннотация. Пациенты и методы. Было проведено клиническое, функциональное и лабораторное обследование 104 подростка в возрасте 11-18 лет с первичным ожирением абдоминального типа. Дополнительно оценивали сосудодвигательную функцию эндотелия в процессе пробы поток-зависимой артериальной вазодилатации с реактивной гиперемией.

Результаты. Стабильная артериальная гипертензия установлена у 37% больных ожирением детей; лабильная артериальная гипертензия отмечалась у 23%; 40% детей имели нормальное артериальное давление. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 66% обследованных подростков ($n=67$). Стабильная артериальная гипертензия наблюдалась в 1,5 раза чаще у детей, имеющих дисфункцию эндотелия, чем у детей с нормальной функцией эндотелия сосудов ($p<0,05$).

С целью анализа влияния дисфункции эндотелия на состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением нами были изучены клинико-лабораторные особенности заболевания у детей с ожирением и дисфункцией эндотелия, имеющих стабильную артериальную гипертензию (31 подросток) и 38 подростков, не имеющих стабильной артериальной гипертензии. Подростки со стабильной артериальной гипертензией имели умеренное повышение процентного содержания жировой массы ($M=31,4\pm 4,7\%$) и метаболические нарушения в крови регистрирующиеся с частотой: гипергликемия – 16,6%, гиперхолестеринемия – 4%, гиперинсулинемия – 27% и ИР – 17%. Для детей, не имеющих стабильной артериальной гипертензии были характерны значительно более выраженные метаболические нарушения в крови. В частности, гипергликемия была зарегистрирована у 33% подростков ($p=0,04$), гиперхолестеринемия у 33% ($p=0,04$), гиперинсулинемия у 45% ($p=0,041$) и ИР у 30% ($p=0,042$). Метаболические нарушения крови были зарегистрированы при более высоком проценте содержания жира в организме ($M=39,45\pm 4,4\%$).

Выводы: 1. Выделение двух патогенетических линий развития ожирения у подростков позволяет говорить о преимущественном причинном факторе дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением: высокое системное артериальное давление или гиперинсулинемия.

2. На основании выделения основного причинного фактора дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением можно прогнозировать патогенетический вариант прогрессирования заболевания: развитие гипертонической болезни или нарастание метаболических нарушений с формированием СД 2 типа, что позволит индивидуализировать содержание лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях формирования болезни и предотвратить осложненное течение заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, ожирение, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, ИР.

THE PATHOGENIC VARIANTS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF
BLOOD VESSELS AMONG ADOLESCENTS WITH OBESITY

G.S. MASKOVA, N.L. CHERNAYA, O.B. DADAIEVA

Yaroslavl State medical University, Revolutsionnaya Street 5, Yaroslavl, Russia, 150000

Abstract. Patients and methods. The authors have conducted clinical, functional and laboratory examination of 104 adolescents aged 11-18 years with a primary abdominal obesity type. It was additionally studied the reaction of the brachial artery in the process of conducting endothelial test with reactive hyperemia and calculated of percentage flow-mediated dilation (%FMD).

Results. In 66% ($n=67$) cases it was identified endothelial dysfunction vessel (EDV) among adolescents on the basis of positive endothelial samples ($FMD<10\%$).

A further analysis was performed among children with dysfunction of endothelium of the brachial artery. The children were divided into 2 groups: children with essential hypertension and EDV and children without essential hypertension and EDV.

Adolescents with essential hypertension had a moderate increase in the percentage content of fat mass ($M=31,4\pm 4,7\%$) and metabolic disorders in the blood are recorded with a frequency: hyperglycemia – 16,6%,

Библиографическая ссылка:

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения: 18.11.2015). DOI:12737/14921

hypercholesterolemia – 4%, hyperinsulinemia – 27% and insulin resistance – 17%. Children without essential hypertension were characterized by significantly more pronounced metabolic disorders in the blood. In particular, hyperglycemia was reported among 33% of adolescents ($p=0,04$), hypercholesterolemia among 33% ($p=0,04$), hyperinsulinemia- 45% ($p=0,041$) and insulin resistance among 30% ($p=0,042$). Metabolic disorders of blood were registered at a higher percentage of body fat in the body ($M=39,45\pm 4,4\%$).

Conclusion. The results analysis of the selected groups allows to reveal a predominant factor that causes dysfunction of endothelium among adolescents with obesity (high systemic blood pressure or hyperinsulinemia), as well as to determine the pathogenetic variants of further progress obesity: the development essential hypertension or increase metabolic disorders with the formation of diabetes type 2.

Key words: children, adolescents, obesity, arterial hypertension, endothelial dysfunction, insulin resistance

Актуальность. Нарастание эпидемии ожирения, характерное для современной детской популяции, приводит к возрастанию риска развития уже в детском возрасте таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и др. [8].

Согласно современным представлениям риск развития сердечно-сосудистых нарушений при ожирении, в том числе у детей и подростков, в значительной степени обусловлен дисфункцией эндотелия сосудов [3]. Дисфункция эндотелия сосудов рассматривается некоторыми исследователями, как первичный генетический дефект. Другие ученые считают её результатом старения сосуда в результате действия на сосудистую стенку высокого артериального давления или повышенного содержания таких метаболитов в крови, как глюкоза, инсулин, холестерин [4, 5].

Особое значение для профилактической педиатрии имеют полученные в последнее время свидетельства обратимости эндотелиальной дисфункции у детей при устранении или минимизации факторов риска или на фоне проведения терапии ожирения [6, 7, 9].

Таким образом, очевидна необходимость дальнейшего изучения клинко-патогенетических аспектов ожирения у детей и подростков для разработки дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от степени и направленности риска развития сердечно-сосудистых нарушений.

Цель исследования – анализ патогенетических взаимоотношений между состоянием функции эндотелия сосудов и клинко-метаболическим статусом у подростков с ожирением.

Объекты и методы исследования. Обследовано 104 подростка в возрасте 11-18 лет с диагнозом первичного ожирения по абдоминальному типу. Значение *индекса массы тела* (ИМТ) у всех детей превышало $+2SD$ ИМТ (ВОЗ, 2007) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение подростков по полу, возрасту и степени ожирения

Возраст	Пол	Распределение по полу		Распределение по степени ожирения (+ SDS ИМТ)			
		n	%	II степень (2,6-3,0)		III степень (3,1-3,9)	
				n	%	n	%
11-14 лет	Мальчики	28	26,9	11	10,5	17	16,4
	Девочки	18	17,4	9	8,6	9	8,6
	Всего	46	44,3	20	19,1	26	25,4
15-18 лет	Мальчики	32	30,7	11	10,6	21	20,1
	Девочки	26	25,0	9	8,5	17	16,3
	Всего	58	55,7	20	19,1	38	36,4
Итого		104	100	40	38,2	64	61,8

Лабораторное тестирование включало: определение уровня глюкозы в крови натощак, холестерина, инсулина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); сделан расчет индекса НОМА. Всем детям была выполнена ЭКГ на электрокардиографе «МИОКАРД-12» и эхокардиоскопия на аппарате «VIVID-3» в покое с количественным анализом эхокардиографических показателей. Артериальное давление (АД) измеряли с помощью цифрового тонометра AND Medikal UA-787 с оценкой по стандартной методике (ВОЗ, 2009). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено всем детям на приборе АД «OXFORD «Medilog Holter» с оценкой в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [1]. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался на основании жалоб и измерения АД на приеме кардиолога или педиатра и подтверждался СМАД. Оценку сосудодвигательной функции эндотелия про-

Библиографическая ссылка:

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения: 18.11.2015). DOI:12737/14921

водили в процессе пробы поток зависимой артериальной вазодилатации с реактивной гиперемией при наложении манжеты на плечевую артерию на аппарате «VIVID-3» линейным мультимодальным датчиком 7,0 МГц по методике *D.Celermajer et al.* (1992). Нормальной величиной прироста диаметра плечевой артерии в ответ на компрессию считалось увеличение диаметра артерии на 10% и более от исходного значения на 90-ой секунде после снятия манжеты. Статистический анализ выполнен с использованием *Stat Soft, Inc.* (2010). Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – *Me* (Q25-Q75%). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ожирение у части детей сопровождалось АГ. Стабильная артериальная гипертензия (САГ) установлена у 37% больных ожирением детей; лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) отмечалась у 23%; 40% детей имели нормальное артериальное давление (НАД).

Патологическая реакция сосудов выявлена у 66% подростков с ожирением. Связь САГ с дисфункцией эндотелия сосудов (ДЭС) наблюдалась в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной функцией эндотелия сосудов (НФЭС). У детей с ДЭС средний возраст и длительность заболевания были выше (табл. 2). Изучение зависимости функционального состояния эндотелия сосудов от степени ожирения подтвердило выявленную нами ранее закономерность: у подростков с ДЭС показатель процентного содержания жира в организме достоверно превышал аналогичный показатель у детей с нормальной функцией эндотелия сосудов: 36,8 и 29,5% соответственно ($p=0,04$).

Таблица 2

Характеристика клинико-лабораторных показателей у подростков с ожирением в зависимости от наличия ДЭС

Показатели	Дети с ДЭС (n=69)	Дети без ДЭС (n=35)	P
	<i>Me</i> (Q25%-Q75%)	<i>Me</i> (Q25%-Q75%)	
Возраст детей (годы)	15,5 (13,75-16,0)	12,8 (11,7-15,3)	0,06
Срок набора массы (годы)	9,0 (4,0-9,0)	7,5 (6,0-9,0)	0,31
ИМТ (кг/м ²)	31,0 (27,4-34,1)	30,1 (25,8-32,2)	0,23
Жировая масса тела (%)	37,4 (31,1-40,0)	29,5 (25,9-33,1)	0,04
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,0 (4,7-5,6)	4,7 (4,5-5,3)	0,21
Инсулин крови (мкМЕ/мл)	14,75 (12,55-23,5)	9,0 (9,9-13,2)	0,03
Индекс НОМА (ед)	3,35 (2,63-6,29)	3,09 (1,98-4,2)	0,12
Холестерин крови (ммоль/л)	3,8 (3,1-4,6)	3,5 (3,0-4,0)	0,13

Частота регистрации лабораторных показателей крови, свидетельствующих о нарушении жирового и углеводного обмена (глюкоза, инсулин, холестерин, триглицериды) была достоверно выше у подростков с ДЭС, что подтверждает роль данных метаболитов в формировании дисфункции эндотелия (табл. 3).

Таблица 3

Частота регистрации лабораторных показателей у подростков с ожирением, свидетельствующих о нарушении углеводного и жирового обмена в зависимости от наличия ДЭС (%)

Показатели (венозная кровь)	Дети с ДЭС (n=69)	Дети без ДЭС (n=35)	P
Глюкоза выше 5,6 (ммоль/л)	25,2	0	0,01
Холестерин выше 5,0 (ммоль/л)	18,1	0	0,04
Триглицериды выше 1,7 (ммоль/л)	18,1	0	0,04
ЛПНП выше 3,7 (ммоль/л)	0	0	
ЛПВП ниже 0,83 (ммоль/л)	25,2	24	0,09
Инсулин выше 15 мкМЕ/мл	31,2	15,5	0,03

Изучение связи между процентным содержанием жировой массы в организме и уровнем инсулина в крови выявило прямую корреляцию ($r=0,37$). На основании расчета индекса НОМА *инсулинорезистентность* (ИР) была установлена у 33% детей с эндотелиальной дисфункцией и отсутствовала у детей с НФЭС.

Библиографическая ссылка:

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения: 18.11.2015). DOI:12737/14921

Для определения степени влияния ДЭС на состояние сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением были изучены клинико-лабораторные показатели в зависимости от стабильности АГ. В первую группу вошли пациенты с ДЭС и САГ (31 человек), во вторую группу пациенты с ДЭС, у которых регистрировали ЛАГ или НАД (38 человек) (табл. 4).

Таблица 4

Клинико-лабораторные показатели у подростков с ожирением и ДЭС в зависимости от стабильности АГ

Показатели	Подростки с САГ (n=31)	Подростки без САГ (n=38)	P
	Me (Q25%–Q75%)	Me (Q25%–Q75%)	
ИМТ (кг/м ²)	30,1 (24,6-34,1)	31,7 (28,2-34,5)	0,32
Жировая масса тела (%)	31,5 (25,0-37,8)	40,0 (36,8-40,5)	0,02
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,0 (4,8-5,5)	5,15 (4,4-5,6)	0,36
Инсулин крови (мкМЕ/мл)	13,5 (12,8-18,7)	16,0 (10,25-32,8)	0,04
Индекс НОМА (ед)	3,27 (2,6-4,5)	4,94 (1,94 -7,6)	0,054
Холестерин крови (ммоль/л)	4,0 (3,4-4,3)	3,1 (3,05-5,4)	0,43

У подростков с ДЭС и САГ медианы значений уровня инсулина крови, индекса НОМА и процентного содержания жировой массы были ниже, чем у подростков с ДЭС и отсутствием САГ. У подростков с ДЭС без САГ более высокие показатели процентного содержания жировой массы в составе тела и уровня инсулина в крови имели достоверные отличия, чем у детей с ДЭС и САГ. Среди детей с ожирением, ДЭС и НАД чаще регистрировались лабораторные показатели, соответствующие критериям метаболического синдрома (табл. 5).

Таблица 5

Частота регистрации лабораторных показателей у подростков с ожирением и ДЭС, свидетельствующих о нарушении углеводного и жирового обмена в зависимости от стабильности артериальной гипертензии (%)

Показатель (венозная кровь)	Подростки с САГ (n=31)	Подростки без САГ (n=38)	P
Глюкоза выше 5,6 (ммоль/л)	15,6	33	0,05
Холестерин выше 5,0 (ммоль/л)	7	33	0,08
Триглицериды выше 1,7 (ммоль/л)	0	33	0,01
ЛПНП выше 1,7 (ммоль/л)	0	0	
ЛПВП ниже 0,83 (ммоль/л)	33	18	0,06
Инсулин (выше 15 мкМЕ/мл)	27	47	0,09

В группе с ДЭС, ожирением без САГ достоверно чаще регистрировали гипергликемию ($p=0,05$) и гипертриглицеридемию ($p=0,01$). Тяжесть метаболических нарушений у этих детей была подтверждена наличием ИР у 33% ($p=0,042$) и неполного метаболического синдрома у 6% ($p=0,0001$). В группе с ДЭС и САГ реже регистрировали повышение уровня таких метаболитов в крови, как глюкоза, холестерин и инсулин но чаще уровень ЛПВП был снижен, что считается показателем риска атерогенного поражения сосудистой стенки и развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. У подростков с ДЭС и САГ были диагностированы поражения органов мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (17%) и ангиопатия сетчатки глаза (20%).

Был проведен анализ наследственно-конституциональной предрасположенности в обеих группах. Родители детей с ожирением и САГ в 30% случаев формировали раннюю (до 40-45 лет) *гипертоническую болезнь* (ГБ). В то время как, наследственный анамнез детей с ЛАГ и НАД не был отягощен ранней ГБ. Родословная подростков с ожирением и ИР и отсутствием САГ была отягощена ожирением (63%) и *сахарным диабетом 2 типа* (СД 2) (25%), в то время как, при отсутствии ИР у детей ожирение выявлено в 50% семей, а СД 2 – только у 16% членов семей ($p=0,042$), что говорит в пользу наследственной предрасположенности к формированию ИР.

Таким образом, у подростков с ожирением и ДЭС можно выделить два варианта течения болезни. Первый вариант течения ожирения характеризуется преимущественным формированием повышенного

Библиографическая ссылка:

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения: 18.11.2015). DOI:12737/14921

системного сосудистого тонуса с развитием САГ и умеренного повышения содержания жировой массы в составе тела и наследственную предрасположенность к ранней АГ. Для второго варианта течения ожирения (подростки с ДЭС и отсутствием САГ) были характерны более выраженные метаболические нарушения в крови, более высокое процентное соотношение содержания жировой массы в составе тела и ранним формированием ожирения и ИР.

Выводы:

1. Наличие ДЭС у подростков с ожирением протекает по двум вариантам с ведущим патогенетическим фактором развития: высокое системное АД или гиперинсулинемия.
2. Выделение двух патогенетических линий развития ожирения у подростков позволяет прогнозировать преимущественный вариант прогрессирования заболевания: развитие ГБ или нарастание метаболических нарушений с формированием СД 2.
3. С учетом наследственно обусловленной неоднородности причин формирования ДЭС у подростков с первичным ожирением целесообразно провести генетическое типирование этой популяции для выявления маркеров артериальной гипертензии и СД 2.
4. Дифференцированный подход к оценке клинико-функционального и метаболического статуса у детей с ожирением позволит оптимизировать диагностику и индивидуализировать содержание лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях формирования болезни и предотвратить осложненное течение заболевания.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, №4. Приложение 4.
2. Рекомендации по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012. Приложение №1. 60 с.
3. Чернявская Т.К. Современные проблемы диагностики и медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология. 2005. №2. С. 21–28.
4. Шестакова М.В. Эндотелиальная дисфункция: причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. 2001. №2. С. 88–93.
5. Шишкин А.Н. Современные стратегии лечения эндотелиальной дисфункции с позиции доказательной медицины // РМЖ. 2001. Т. 9, №2. С. 88–92.
6. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis / Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. [et al.] // J Amer Coll Cardiol. 1999. 34. P. 631–638.
7. Grattan D.R. Fetal programming from maternal obesity: eating too much for two // Endocrinol. 2008. V. 149, №11. P. 5345–5347.
8. Effect of exercise training on endothelium derived nitric oxide function in humans / Green D.J., Maiorara D. [et al.] // Physiol. 2004. V. 561, №1. P. 1–25.
9. Simon A., Castro A., Kaski J.C. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness // Rev Escardiol. 2001. V. 54. P. 2117.

References

1. Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike arterial'noy giper-tenzii u detey i podrostkov (vtoroy peresmotr). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2009;8(4). Russian.
2. Rekomendatsii po lecheniyu dislipidemiy. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii; 2012. Pri-lozhenie №1. Russian.
3. Chernyavskaya TK. Sovremennye problemy diagnostiki i medikamentoznoy korrektsii disfunk-tsii endoteliya u patsientov s arterial'noy gipertenziey. Kardiologiya. 2005;2:21-8. Russian.
4. Shestakova MV. Endotelial'naya disfunktsiya: prichina ili sledstvie metabolicheskogo sin-droma? RMZh. 2001;2:88-93. Russian.
5. Shishkin AN. Sovremennye strategii lecheniya endotelial'noy disfunktsii s pozitsii dokaza-tel'noy meditsiny. RMZh. 2001;9(2);88-92. Russian.
6. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. J Amer Coll Cardiol. 1999;34:631-8.
7. Grattan DR. Fetal programming from maternal obesity: eating too much for two. Endocrinol. 2008;149(11):5345-7.
8. Green DJ, Maiorara D, et al. Effect of exercise training on endothelium derived nitric oxide function in humans. Physiol. 2004;561(1):1-25.
9. Simon A, Castro A, Kaski JC. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness. Rev Escardiol. 2001;54:2117.

Библиографическая ссылка:

Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения: 18.11.2015). DOI:12737/14921