

И.С. Костюшина¹, О.В. Комарова¹, А.М. Мазо¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, И.В. Дворяковский¹, А.Н. Цыгин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима–медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией

Контактная информация:

Костюшина Ирина Сергеевна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-02-47, e-mail: ira_137@mail.ru

Статья поступила: 18.04.2013 г., принята к печати: 14.05.2013 г.

32

Нарастание артериальной гипертензии — один из наиболее чувствительных маркеров степени почечного поражения, в том числе у пациентов, не страдающих хроническими почечными заболеваниями, причем ее частота возрастает по мере снижения функций почек. Развитие гипертрофии левого желудочка при хронической болезни почек — результат влияния увеличенной постнагрузки и конечного диастолического давления в левом желудочке, представляющий собой компенсаторный механизм, а также имеющий тесную взаимосвязь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее широко применяемым методом, с помощью которого можно оценить состояние центральной гемодинамики как у взрослых, так и у детей с артериальной гипертензией, служит эхокардиография. Однако, эхокардиография не предоставляет исследователю полной картины поражения сердечно-сосудистой системы и связанных с ним последствий на фоне прогрессирования артериальной гипертензии. Для оценки риска развития данных осложнений используют выявление изменений со стороны артериальной стенки (толщины комплекса интима–медиа) и эндотелиальной дисфункции. Метод ультразвуковой диагностики позволяет оценить структуру стенки, просвет сосуда, определить толщину комплекса интима–медиа. Данные ряда зарубежных и отечественных исследований позволяют предположить, что уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и его экскреции с мочой может отражать тяжесть реноваскулярных повреждений. В статье представлен обзор литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: толщина комплекса интима–медиа, общая сонная артерия.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (3): 32–37)

I.S. Kostyushina¹, O.V. Komarova¹, A.M. Mazo¹, T.V. Margiyeva^{1, 2}, I.V. Dvoryakovskiy¹, A.N. Tsyigin¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Role of Central Hemodynamic Parameters, Intimal Medial Thickness and Endothelial Dysfunction in Children with Renal Arterial Hypertension

The increase in arterial hypertension is one of the most sensitive markers of the renal affection grade, including patients without chronic renal diseases; its rate is in inverse proportion to renal functions. Left ventricular hypertrophy development at chronic renal disease results from the development of increased left ventricular afterload and end diastolic pressure influence; it is a compensatory mechanism, which is closely interconnected with mortality from cardiovascular diseases. Echocardiography is the most widely used method of evaluating the condition of central hemodynamics both in adults and children with arterial hypertension. However, echocardiography does not give the researcher any complete presentation of the cardiovascular system's affection and the consequences of it in the setting of a progressing arterial hypertension. Detection of changes in the arterial wall (intimal medial thickness) and endothelial dysfunction is used to estimate the risk of developing such complications. Ultrasonic diagnostics allow assessing the wall's structure, vascular lumen and determining the intimal medial thickness. Data from a range of foreign and domestic studies allows to suggest that the level of endothelin-1 in the blood serum and its excretion with urine may reflect the renovascular damage severity. The article presents a literary review on the given issue.

Key words: intimal medial thickness, common carotid artery, femoral artery, renal arterial hypertension, endothelin-1.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (3): 32–37)

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти среди пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [1, 2].

Для оценки состояния центральной гемодинамики как у взрослых, так и у детей с артериальной гипертензией (АГ) наиболее широко применяют эхокардиографию. По мнению многих исследователей, изменения диастолической функции (ДФ) — наиболее ранние проявления нарушений внутрисердечной гемодинамики, которые предшествуют изменениям систолической функции при АГ. С помощью эхокардиографии возможно изучение характера нарушения систоло-диастолической функции в различные фазы прогрессирования АГ [3, 4].

Диастола представляет собой процесс, обеспечивающий присасывающий эффект благодаря эластической отдаче сердечной мышцы после систолы [5]. Она длится от момента закрытия аортального до закрытия митрального клапана, а ее продолжительность весьма чувствительна к изменениям преднагрузки, частоты сердечных сокращений и сократимости левого желудочка (ЛЖ). Новиков и соавт. понимают под ДФ способность желудочков к наполнению, которая зависит от двух основных факторов: активного расслабления (релаксации) и пассивных диастолических свойств желудочка, в свою очередь зависящих от толщины миокарда, степени его фиброзирования, инфильтрации. ДФ — результат предсердного и желудочкового расслабления, растяжения и нагрузки (давления). Исследование ДФ миокарда проводят путем изучения трансмитрального и иногда транстрикуспидального кровотока. Длительность первой фазы ДФ наиболее важна в оценке релаксации, эластичности желудочков. Она измеряется от момента закрытия аортального клапана до открытия митрального клапана и соответствует времени изоволюметрической релаксации (isovolumic relaxation time, IVRT). После открытия митрального клапана на фоне дальнейшего падения давления в желудочке и релаксации миокарда скорость трансклапанного кровотока усиливается, что соответствует максимальной скорости раннего наполнения (пик Е) на доплерограммах и совпадает с III тоном сердца. Затем кровь поступает в желудочек по инерции. Продолжительность данного периода называют временем замедления. После этого происходит сокращение предсердий (пик А), соответствующее началу IV тона и позднему наполнению желудочка.

Таким образом, наиболее часто используемые в литературе параметры для определения ДФ сердца — IVRT, Е, А, Е/А и время замедления. Все показатели определяют на основании данных, получаемых с помощью импульсно-волновой доплерографии. У здорового ребенка скорость митрального кровотока меняется с возрастом, при этом пик Е по амплитуде всегда выше пика А, а $E/A > 1,3$.

При характеристике ДФ необходимо учитывать тренированность сердечно-сосудистой системы, исходный вегетативный тонус ребенка, состояние пред- и постнагрузки на ЛЖ. Установлено, что патологические процессы формирования «гипертензивного сердца» в большинстве случаев приводят к диастолической дисфункции ЛЖ. При прогрессировании и длительно сохраняющейся АГ происходит увеличение давления наполнения ЛЖ с дилатацией его полости, что указывает на формирование дисфункции рестриктивного типа. Это в свою очередь является предвестником систолической левожелудочковой недостаточности. М.С. Johnson и соавт. у 21 ребенка с АГ выявили изменения ДФ в виде достоверного повышения предсердной пиковой скорости кровотока,

уменьшения значения Е/А и замедления времени раннего диастолического наполнения [6]. J.N. Chapman и соавт., обследовав 55 детей, не получавших лечения по поводу АГ, выявили увеличение значений предсердной скорости наполнения. Авторы также изучили показатели внутрижелудочковых потоков раннего диастолического наполнения на основании значений пика Е на уровне створок митрального клапана и на уровне максимальной внутрижелудочковой скорости кровотока. На основании полученных данных было сделано заключение о более достоверной оценке ДФ по коэффициенту Е/А у детей с АГ [7]. А. Zurowska и соавт. использовали показатели ДФ для уточнения характера и прогноза гипертензионного синдрома у детей с хронической почечной недостаточностью [8].

Для полной оценки возможного развития сердечно-сосудистых осложнений при ренальной АГ также необходимо исследование систолической функции сердца.

При ремоделировании миокарда огромную роль играют нейрогуморальные медиаторы — ангиотензин II, катехоламины, эндотелин, которые оказывают не только вазоактивное, но и гипертрофическое, профибротическое влияние [9–11].

Постнагрузка на ЛЖ определяется сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением. Последнее может возрастать при атеросклерозе, раннее развитие которого свойственно для пациентов с ХБП.

Значительные изменения архитектоники сосудистой стенки были продемонстрированы как при экспериментальной уремии, так и у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Эти изменения состоят в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластинки, что ассоциируется с повышением содержания кальция и расширением экстрацеллюлярного матрикса, а также с увеличением количества коллагена при относительном уменьшении содержания эластических волокон.

По данным G.M. London и соавт., такого рода неатероматозное ремоделирование сосудистой стенки нарушает демпфирующую функцию артерий, направленную на обеспечение непрерывности кровотока в условиях диастолического наполнения ЛЖ благодаря формированию в артериях эластического типа так называемой волны отражения [12]. Формируясь в диастолу, она обеспечивает возврат части объема крови, поступившего в аорту и крупные артерии, способствуя тем самым непрерывности коронарного кровотока в диастолическую фазу сердечного цикла. При снижении эластических свойств время формирования волны отражения сокращается, вследствие чего часть объема крови, поступившей во время систолы в аорту и крупные артерии раньше обычного, то есть еще до окончания фазы систолического изгнания, достигает восходящего отдела аорты, что ведет к увеличению постнагрузки на ЛЖ и усилению потребления кислорода миокардом. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что хроническая ригидность стенки аорты непосредственно снижает субэндокардиальный кровоток и кардиальную трансмуральную перфузию. Значение нарушения демпфирующей функции артерий в формировании гипертрофии ЛЖ было многократно доказано исследованиями G. London и соавт. В частности, эти авторы продемонстрировали тесную связь между скоростью пульсовой волны, отражающей степень ригидности сосудистой стенки, и индексом массы миокарда ЛЖ.

Таким образом, развитие гипертрофии ЛЖ при ХБП — результат влияния увеличенной постнагрузки и конеч-

ного диастолического давления в ЛЖ, представляющий собой компенсаторный механизм, а также имеющий тесную взаимосвязь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В последние 10 лет большое внимание уделяют возможности регресса гипертрофии ЛЖ у больных ХБП в условиях эффективного контроля артериального давления (АД). В основном исследования проводили среди пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, и результаты большинства из них выявили положительное влияние гипотензивной терапии на миокард ЛЖ.

Ремоделирование артерий, как и ремоделирование миокарда, имеет многофакторную природу. Некоторые из этих факторов, такие как возраст, пол, АД, неспецифичны для хронической почечной недостаточности, тогда как перегрузка объемом более специфична для уремии.

Таким образом, под ремоделированием сосудистой стенки понимают адаптивную модификацию ее функций и морфологии. При этом функциональные изменения связаны с вазоконстрикторными реакциями сосудов в ответ на трансмуральное давление и нейрогуморальную регуляцию, а морфологические — с изменением структуры сосудистой стенки [14].

Yu-Lu Liang и соавт. обнаружили достоверную взаимосвязь между толщиной комплекса интима–медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) со степенью гипертрофии ЛЖ [15]. В других исследованиях у детей с ХБП II–IV стадии гипертрофия ЛЖ была обнаружена у 30% пациентов, а у больных, находящихся на диализе, — в 85% случаев. При этом ремоделирование ЛЖ сохранялось и после проведения трансплантации почек у 50% детей [16].

На основании вышесказанного можно предположить, что у пациентов с ХБП сердечно-сосудистые изменения начинаются на ранних стадиях. Адаптивные механизмы быстро истощаются, что способствует прогрессированию дисфункции со стороны сердца и сосудов. Предотвращение развития данных осложнений у больных с ХБП чрезвычайно важно с целью улучшения качества и увеличения продолжительности жизни у данной категории пациентов.

ЭНДОТЕЛИЙ КАК РЕГУЛЯТОРНЫЙ ОРГАН

Стенка кровеносного сосуда состоит из трех концентрических слоев: интима (внутренняя оболочка), срединная оболочка и адвентиция (наружная оболочка). Интима граничит с просветом кровеносного сосуда и в нормальном сосуде состоит из монослойных эндотелиальных клеток с минимальным количеством подлежащей соединительной ткани. Средняя оболочка содержит преимущественно мышечные клетки и эластические волокна (в артериях эластического типа) и отделена от интимы и адвентиции посредством внутренней и наружной эластических мембран. Эндотелиальная поверхность кровеносного сосуда функционирует как регулятивный орган, который поддерживает вазомоторный тонус, противотромботическую систему посредством регулирования адгезии тромбоцитов, а также регулирует текучесть крови, выделяя антикоагулянты и фибринолитические факторы [6, 17].

Начальной стадией генерализованного нарушения сосудистых функций становится нарушение эндотелия, что со временем ведет к утолщению внутренней и средней оболочек сосуда, а в итоге к развитию бляшек в крупных артериях эластического типа и крупных и средних артериях мышечного типа. Стойкое нарушение простого эндотелия может вести к неустойчивости поверхности эндотелия, эрозированию фиброзной шапочки, наслаиванию бляшки, субклиническому отрыву бляшки

и тромбозу сосудов. Самые ранние нарушения, видимые в венечных сосудах сердца и аорте в детском возрасте, включая неонатальный период, при вскрытии представляют собой жировую прослойку, состоящую из заполненных липидами пенистых клеток и экстрацеллюлярного жира. В 5–10% венечных артерий у детей в возрасте от 2 до 15 лет выявляют фиброзные бляшки (развивающиеся из исходно жировой прослойки) [18].

Эндотелиальную дисфункцию у детей могут обуславливать такие факторы риска, как ранний возраст, наличие коронарных заболеваний в семейном анамнезе, масса тела при рождении и физическая активность. Воспаление, подтвержденное уровнем С-реактивного белка, тоже представляет собой важный фактор состояния сосудистой стенки как у детей, так и у взрослых [2]. Функционирование эндотелия также ухудшается у детей в возрасте 4 лет с гомозиготной гомоцистинурией, но не у их гетерозиготных родителей. У детей с наследственной формой гиперхолестеринемии также присутствует эндотелиальная дисфункция. Другие состояния, при которых была доказана дисфункция эндотелия в детском возрасте, включают наследственные состояния, сочетающиеся с гиперлипидемией и сахарным диабетом 1-го типа; нефротический синдром и хронические гломерулонефриты [6, 19–23]. Эндотелиальная дисфункция была также обнаружена у детей с выраженным ожирением. ХБП обычно приводит к развитию у пациентов кальцинирующей артериопатии, затрагивающей как интиму, так и среднюю оболочку крупных артерий.

Результаты ряда зарубежных исследований свидетельствуют в пользу наличия взаимосвязи факторов риска развития АГ с толщиной сонных артерий, на основании чего можно говорить о том, что дисфункция эндотелия представляет собой аспект утолщения КИМ. Так, M.B. Lande и соавт. выявили корреляцию толщины КИМ с индексом дневного систолического АД ($r = 0,57$, $p = 0,003$) у детей ($n = 28$) с АГ [24].

Оценка толщины комплекса интима–медиа

Метод ультразвуковой диагностики позволяет оценить структуру стенки, просвет сосуда, измерить толщину КИМ. Утолщение КИМ бывает показательным преимущественно в областях ответвления сосудов и турбулентности кровотока [например, внутренняя и общая сонные артерии вблизи каротидной луковицы (*carotid bulb*), сама каротидная луковица, бедренные артерии] [25].

Данные АНА (American Heart Association) позволили предположить, что проведение ультразвукового исследования сонных артерий служит одним из методов оценки риска развития осложнений у пациентов, не имеющих клинических симптомов, но входящих в группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе и АГ. Это исследование можно использовать в общей клинической практике.

Ряд исследований подтвердил эффективность ультразвуковой оценки эндотелиальной функции (толщины КИМ) с целью выявления доклинических сосудистых заболеваний, оценки риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда у взрослых пациентов независимо от возраста. В 2010 г. P. Costanzo и соавт. провели метаанализ 41 рандомизированного исследования на основе базы данных «MEDLINE» и базы данных «Cochrane», опубликованных до августа 2009 г., с целью проверки наличия взаимосвязи между толщиной КИМ ОСА и результатами проводимой терапии. Исследования, вошедшие в окончательный анализ, охватили в общей сложности 18 307 участников в возрасте 58 ± 5 лет (43% составляли женщины) с сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями различной этиологии, получающих терапию (включая антигипертензивную), направленную на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По результатам проведенного анализа был сделан вывод, что, несмотря на увеличение КИМ, отражающее повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, благоприятные изменения со стороны сосудистой стенки (то есть со стороны КИМ) на фоне проводимой терапии не всегда отражают улучшение клинических результатов [26].

В исследовании детей пациентов, имеющих в анамнезе ранний инфаркт миокарда, Суото и соавт. показали целесообразность включения в клиническую практику ультразвукового исследования КИМ у подростков с высоким риском коронарных заболеваний [27]. Однако, Sorof и соавт. не смогли продемонстрировать взаимосвязь между максимальной толщиной КИМ ОСА и АД при АГ у мальчиков и девочек в возрасте 6–18 лет [28]. Важно отметить, что утолщение КИМ описано у молодых больных, имеющих конечную стадию заболевания почек в детстве, и у детей с терминальными стадиями ХБП. При сравнении толщина КИМ ОСА была наиболее высокой у детей, находящихся на диализе, но увеличение КИМ также присутствовало и у реципиентов с почечным трансплантатом, и даже у детей со II–IV стадией ХБП.

Данные многочисленных зарубежных и отечественных исследований, полученные при ультразвуковом исследовании с использованием высокочастотных датчиков, подтверждают наличие достоверной взаимосвязи толщины КИМ ОСА с такими показателями развития эндотелиальной дисфункции, как ожирение, гиперхолестеринемия, наследственная комбинированная гиперлипидемия, сахарный диабет 1-го типа, как у взрослых, так и у детей [21, 29].

Толщина КИМ ОСА у взрослых, по данным некоторых исследований, зависела от возраста и пола, не зависела от индекса массы тела и физической нагрузки. В противоположность этому в исследованиях здоровых детей и взрослых в возрасте от 10 до 25 лет при большой выборке обнаружено, что толщина КИМ сонных артерий не зависит от возраста и пола до 18 лет. После этого возраста толщина стенки резко увеличивается у лиц мужского пола, в результате чего толщина КИМ сонных артерий у мальчиков становится значительно большей, нежели у девочек ($p < 0,001$). По данным других исследований, толщину КИМ непосредственно обуславливали уровень систолического АД и относительная масса тела [30].

М.В. Lande и соавт. выявили корреляцию толщины КИМ ОСА с индексом дневного систолического АД ($r = 0,57$, $p = 0,003$) у детей ($n = 28$) с АГ. Наличие корреляции между уровнем систолического АД и КИМ ОСА было обнаружено в популяционном финском исследовании OPERA (Oulu Project Elucidating Risk of Atherosclerosis). В ряде зарубежных исследований у детей и подростков также была выявлена взаимосвязь АГ с наличием эндотелиальных нарушений [24, 31].

Увеличение КИМ ОСА описано у взрослых, имевших конечную стадию заболевания почек в детстве, и у детей с терминальными стадиями ХБП. Так, при исследовании КИМ сонных артерий у детей, находящихся на диализе, у реципиентов с почечным трансплантатом и детей со II–IV стадией ХБП утолщение КИМ отмечено во всех трех группах, однако, оно было наиболее выражено у пациентов, находящихся на диализе. Данное исследование также выявило достоверную взаимосвязь толщины КИМ ОСА с АД ($r = 0,5$, $p < 0,05$) [32]. В исследовании Kuopio Ischaemic Heart Disease Study было показано, что риск наличия утолщения КИМ ОСА в 2,61 раза выше

у пациентов с АГ, чем у людей с нормальным АД, а при систолическом АД выше 175 мм рт.ст. этот риск увеличивается в 3,61 раза. Однако, Sorof и соавт. в своем исследовании детей с АГ в возрасте 6–18 лет не обнаружили взаимосвязи между максимальной толщиной КИМ ОСА и АД [28], тогда как данную взаимосвязь у детей с АГ в другом исследовании выявили Е.М. Urbina и соавт. [31]. В популяционном исследовании в Китае было обнаружено утолщение КИМ ОСА у взрослых пациентов, страдающих терминальной ХБП. В своем исследовании М. Litwin и соавт., проведя оценку 56 детей с ХБП II–V стадии, подтвердили, что повреждение сосудов, затрагивающее поперечную область стенки сонной артерии и ее просвет, наиболее заметно у детей, находящихся на диализе. Данное исследование также подтвердило количественную связь толщины КИМ ОСА с АД ($r = 0,5$, $p < 0,05$) [33]. Взаимосвязь толщины КИМ с АД у пациентов с ХБП выявил и М.І. Yilmaz. При этом А. Posadzy-Malaczynska и соавт. в своем исследовании не выявили уменьшения толщины КИМ ОСА у пациентов с терминальной стадией ХБП даже после трансплантации [32].

Хотя утолщение КИМ общих бедренных артерий также является одним из показателей риска развития сердечно-сосудистых осложнений, лишь единичные работы зарубежных авторов посвящены исследованиям толщины КИМ как у взрослых, так и у детей. Статистически значимые корреляции между толщиной задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и толщиной КИМ общих бедренных артерий были выявлены рядом авторов. Так, в своем исследовании А. Berni и соавт. показали прямую зависимость толщины КИМ общих бедренных артерий от уровня АД у взрослых ($n = 865$), имеющих некорригированную АГ [20]. В ряде исследований также были выявлены подобные корреляции у взрослых, не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний ($n = 1080$). В одном из зарубежных исследований взрослых утолщение КИМ бедренной артерии более 0,9 мм было расценено как достоверный фактор увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений наряду с КИМ ОСА. В этом же исследовании оценка КИМ бедренных артерий на фоне проводимой антигипертензивной терапии позволила выявить слабую взаимосвязь со снижением риска сосудистых осложнений.

Среди зарубежных работ нами была обнаружена лишь одна, направленная на оценку КИМ бедренных артерий у относительно здоровых детей, на основании чего были предложены нормативы данного показателя в зависимости от возраста ($n = 247$, возраст 10–20 лет) [18].

При неоспоримой актуальности данного вопроса лишь единичные работы, выполненные за рубежом, посвящены определению толщины КИМ сонных и бедренных артерий у детей и взрослых, страдающих АГ.

ЭНДОТЕЛИН-1 КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Эндотелин-1 (Et-1) — пептид, обладающий мощным вазоконстрикторным действием и играющий важную роль в сосудистой патологии различного генеза, в том числе и при нефропатиях. Исследования по всему миру выявили, что у больных хроническим гломеруло-нефритом показатели нарушения сосудистого эндотелия (в том числе и Et-1) коррелируют со степенью активности и тяжестью заболевания. Обнаруженные изменения оказались наиболее выражены у больных с хронической почечной недостаточностью, что послужило стимулом к дальнейшему исследованию эндотелиальной дисфункции при поражении почек и развитии сердечно-сосудис-

той патологии, являющейся неотъемлемой частью прогрессирования ХБП.

Из всех исследованных маркеров эндотелиальной дисфункции только Et-1 был связан с уровнем АД у детей с нефротическим синдромом: частота повышения содержания Et-1 увеличивалась в случае наличия стабильной АГ, особенно при повышении систолического и диастолического АД в ночное время. Однако, W. Wojakowski и соавт. не смогли выявить достоверную взаимосвязь уровня Et-1 крови у детей с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям [34].

Данные ряда зарубежных и отечественных исследований позволяют предположить, что уровень Et-1 в сыворотке крови и экскреции Et-1 с мочой может отражать тяжесть реноваскулярных повреждений. B. Isabelle и соавт. сравнили содержание сывороточного Et-1 в трех группах детей, страдающих хронической почечной недостаточностью: не получающих гемодиализ, через 24 ч после сеанса гемодиализа и после трансплантации почки. У здоровых детей (от 5 мес до 15 лет) уровень Et-1 был незначительно выше, чем у здоровых взрослых, и не зависел от пола и возраста. По сравнению с группой сравнения (здоровые дети) уровень Et-1 был выше во всех трех группах, при этом наиболее высокое содержание отмечено у детей, получивших гемодиализ ($p < 0,001$). В этом же исследовании была обнаружена отрицательная корреляция уровня Et-1 в крови и скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,39$, $p < 0,01$). Была также выявлена достоверная взаимосвязь концентрации Et-1 в сыворотке крови со снижением функции осмотического концентрирования в активной стадии

хронического гломерулонефрита [35]. Учитывая способность Et-1 связываться с фибробластами, способствуя их распространению и генерации внеклеточного матрикса, а также его хемотаксичность для моноцитов (стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и факторов роста), можно предположить его роль в развитии интерстициального фиброза [36]. Так, A. Yilmaz предположил, что определение уровня экскреции Et-1 с мочой (методом иммуносорбентного анализа) и соотношения Et-1/креатинин в моче может отражать степень развития склеротических изменений почки (образование рубцов) у детей, перенесших инфекцию мочевыводящих путей [37]. Таким образом, Et-1, возможно, является одним из маркеров тубулоинтерстициального поражения почек.

Также выявлено повышение уровня Et-1 в сыворотке крови у взрослых пациентов с АГ на фоне диабетической нефропатии. Отмечена положительная корреляция уровня Et-1 плазмы крови и со степенью атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достаточно раннее развитие АГ у детей с заболеваниями почек требует пристального изучения патогенетических факторов, в том числе эндотелиальной дисфункции, и исследования морфологических и функциональных критериев и предикторов прогрессирования заболевания, к каковым можно отнести морфометрические параметры сердца, изменение толщины КИМ сонных и бедренных артерий, уровень Et-1 в сыворотке крови. Совокупность данных методик исследования пациентов с АГ пока не является достаточно распространенной, она заслуживает более пристального изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of High blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2): 555–576.
2. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1557–1565.
3. Алексеева Е.И., Дворяковский И.В., Сугак А.Б. Нарушение структуры стенки ОСА у детей с СКВ. *Рос. педиатр. журн.* 2010; 3: 36–42.
4. Строгий В.В. Сб. докл. 4-го съезда кардиологов Республики Беларусь. Минск. 2000. С. 316–317.
5. Котовская Е.С., Юрьев А.С., Парфёнова Л.М. Возможности и перспективы оценки диастолической функции левого желудочка при использовании доплер-эхокардиографии. *Кардиология*. 1997; 10: 66–68.
6. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В., Смирнов И.Е. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008; 12:10.
7. Chapman J.N., Dobson J., Wilson S. et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 839–845.
8. Zurowska A., Balasz I., Zagodzón I., Marczak E. Hypertension in children with chronic renal failure. *Pol. Merkurys. Lek.* 2000; 8: 259–260.
9. Бадаева С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при ХБП. *Нефрол. и диализ*. 2008; 10 (2): 96–101.
10. Якименко Е.А., Севергина И.А., Поливода С.Н. Опыт длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Артер. гипертенз.* 2009; 5 (7): 10–12.
11. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 108 (17): 2154–2169.
12. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2759–2767.
13. Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S., Samuels J., Blydt-Hansen T. et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (1): 137–144.
14. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (23): 1650–1656.
15. Yu-Lu Liang, Jartti L., Teede H., Kotsopoulos D., McNeil J., Cameron J.D., McGrath B.P. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Sci. Contrib. Hypertens.* 2001; 37: 6–11.
16. Cannella G., Paoletti E., Delfino R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy on hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int.* 1993; 44: 881–886.
17. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron. Artery Dis.* 1999; 10 (4): 241–256.
18. Järvisalo M.J., Jartti L., Ndutq-Salonen K. et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2943–2947.
19. Arnold H. Slycer what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for

ultrasound in pediatric risk assessment. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89 (7): 3089–3095.

20. Berni A., Giuliani A., Tartaglia F. et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of risk scale. *Atherosclerosis.* 2011; 216 (1): 109–114.

21. McGill H.C.Jr. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA.* 1990; 264 (23): 3018–3024.

22. Shroff G.R., Sarraf M., Sprengle M.D., Karim R.M. Air embolism involving the coronary and pulmonary circulation: an unusual cause of sudden cardiac death circulation. *Circulation.* 2011; 124: 2949–2950.

23. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease: from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis.* 1999; 147 (1): 3–10.

24. Lande M.B., Carson N.L., Roy J. et al. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima mediathickness. *J. Hypertension.* 2006; 48 (1): 40–44.

25. Davis P.H., Dawson J.D., Blecha M.B. et al. Measurement of aortic intima-media thickness in adolescent and young adults. *Ultrasound Med. Biol.* 2010; 36 (4): 560–565.

26. Costanzo P., Perrone-Filardi P. et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (24): 2006–2020.

27. Cuomo S., Guarini P., Gaeta G. et al. Increase carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002; 23 (17): 1345–1350.

28. Sorof J.M., Alexandrov A.V., Cardwell G. et al. Carotid artery intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in

children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003; 111: 61–66.

29. Newman III W.P., Wattigney W., Berenson G.S. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991; 623: 16–25.

30. Jourdan C., Wuhl E., Litwin M. et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1707–1715.

31. Urbina E.M., Khoury P.R., McCoy C. et al. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2011; 13 (5): 332–342.

32. Posadzy-Malaczynska A., Kosch M., Hausberg M. et al. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int. Angiol.* 2005; 24 (1): 89–94.

33. Litwin M., Wuhl E., Jourdan C. et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (8): 2552–2557.

34. Wojakowski W., Gmiski J. Plasma levels of von Willebrand factor, endothelin-1, prostacyclin and thromboxane in children from families with high risk of premature coronary artery disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61 (4): 317–323.

35. Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Вопросы современной педиатрии.* 2006. Т. 5. № 3. С. 22–30.

36. Grzeszczak W., Kowalska K., Kowalski D. Level of endothelin-1 and -2 in plasma of patients with chronic renal failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 91 (2): 84–89.

37. Yilmaz A., Gedikbasi A., Sevketoğlu E., Karyagar S., Hatipoğlu S., Kiyak A., Mulazimoğlu M., Aydoğan G., Özpaccacı T. Urine endothelin-1 levels as a predictor of renal scarring in children with urinary tract infections. *Clin. Nephrol.* 2012; 77 (3): 219–224.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2,

тел: регистратура — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,

кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92,

Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.