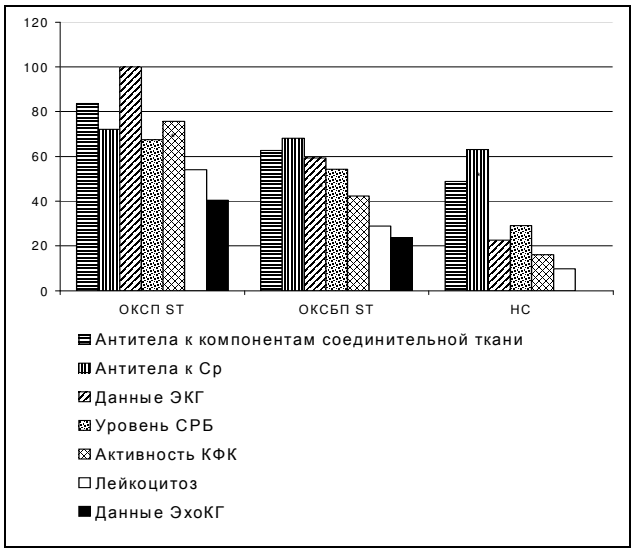


Сравнение информативности основных общепринятых методов объективной диагностики ОКС и определения антител к *Ср* и компонентам соединительной ткани:
* – $p < 0,05$

Таким образом, результаты выполненной работы позволяют сделать заключение о том, что патологические механизмы, лежащие в основе обострений ИБС, тесно связаны с развитием специфических аутоиммунных реакций. Высокий уровень противохламидийных антител демонстрирует возможную связь обострений ИБС с активацией персистирующей хламидийной инфекции, способствующей повреждению сосудистого эндотелия или нарушению его функциональной активности. Одним из объективных индикаторов повреждения сосудистой стенки можно считать повышение содержания антител к гликозаминогликанам (ГАГ-полисульфату, гиалуроновой кислоте) и коллагену в сыворотке крови, которое обнаруживается у больных с различными формами ОКС, в том числе при ЭКГ-негативных вариантах.

Методы определения антител к ГАГ, коллагену и *Ср* при обострениях ИБС являются достаточно информативными в диагностическом плане, при этом параллельное определение антител одновременно к двум компонентам соединительной ткани достоверно повышает специфичность иммунологического теста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остром коронарном синдроме происходит существенное повышение содержания антител к *Ср* и аутоантител к компонентам соединительной ткани: сульфатированным гликозаминогликанам, гиалуроновой кислоте, коллагену. Обнаруженные иммунологические нарушения являются следствием повреждения сосудистого эндотелия при коронарном атеросклерозе и могут быть использованы в клинической практике в качестве объективных маркеров обострений ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Грацианский Н.А.* // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 4–14.
2. *Довгалевский П.Я.* // Сердце. – 2002. – № 1. – С. 13–15.
3. *Климов А.Н., Нагорнев В.А., Денисенко А.Д.* и др. // Вестник РАМН. – 2003. – № 12. – С. 29–34.
4. *Панченко Е.П.* // Сердце. – 2002. – № 1. – С. 24–29.
5. *Сумароков А.Б., Блохин А.Б., Меньшиков М.Ю.* и др. // Кардиология. – 1995. – № 2. – С. 4–8.
6. *Титов В.Н.* // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 23–37.
7. *Boren J., Gustaffson M., Skalen K.,* et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 2000. – Vol. 1. – P. 451–456.
8. *Camejo J., Hurt Camejo E., Olsson*, et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 1993. – Vol. 4. – P. 385–391.
9. *Fasio S., Babaev V., Murray A.,* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 4647–4652.
10. *Flood C., Gustaffson M., Richardson P.,* et.al. // J. Biol. Cem. – 2002. – Vol. 277. – P. 32228–32233.
11. *Leta G.C., Mourao P.A., Tovar A.M.* // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 1586. – P. 243–253.

УДК 616-008.9-053.2-085.31

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В.В. Бекезин, Л.В. Козлова
Смоленская государственная медицинская академия

Обследовано 25 детей и подростков с АГ на фоне метаболического синдрома в возрасте 11–16 лет, получавших в терапии эналаприл или бисопролол. Преимуществом применения бисопролола перед эналаприлом у детей с метаболическим синдромом было максимальное снижение симпатических влияний в виде нормализации суточного индекса АД и показателей ВУП и СУП по результатам холтеровского мониторирования, а также более высокий уровень комплаентности. При этом бисопролол не оказывал отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, дети и подростки, сравнительное изучение, бисопролол, эналаприл.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF HYPOTENSIVE THERAPY IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH METABOLIC SYNDROME

V.V. Bekezin, L.V. Kozlova

Abstract. 25 children and teenagers aged 11–16 with arterial hypertension accompanied by metabolic syndrome who received enalapril or bisoprolol as part of their therapy were studied. Administration of bisoprolol to children with metabolic syndrome has the advantage of minimal sympathic influence, which was evident from normal ABP daily index and TMR and SMR values (Holter monitoring results) as well as a higher level of compliancy. Bisoprolol had no negative effect on corabohydrate or lipid metabolism. Enalapril therapy was followed by IMMLV decrease, which testifies to more pronounced organ-protecting properties of the drug. A strict recording of initial heart rate or of the state of intracardiac conductivity was not required. Insulin resistance decrease which is the main pathogenetic link of metabolic syndrome was also noted.

Key words: hypotensive therapy, children and teenagers, comparative study, bisoprolol, enalapril

Высокая частота артериальной гипертензии при метаболическом синдроме (МС) у детей и подростков требует рационального назначения гипотензивной терапии. Ее возникновение связывают с ростом активности центральных ядер симпатической нервной системы под воздействием гиперинсулинемии, компенсаторно возникающей на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину [1]. Имеется достаточно широкий спектр гипотензивных препаратов, рекомендуемых для лечения артериальной гипертензии (АГ) на фоне метаболического синдрома. В настоящее время появились данные, свидетельствующие о нарастании инсулинорезистентности (ИР) на фоне длительного сохранения АГ при ожирении, что делает лечение повышенного артериального давления (АД) еще более актуальным [Там же]. Цели лечения артериальной гипертензии не должны ограничиваться только снижением АД, но и в перспективе должны обеспечить "эрадикацию" заболевания [4, 5, 6, 7], поэтому нормализация состояния интимы и медии сосудистой стенки, основного органа-мишени при этом заболевании, – важнейшая задача антигипертензивной терапии. В основе патогенетического лечения АГ должны быть препараты, уменьшающие ремоделирование сосудистой системы и, в первую очередь, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [2, 7, 14]. Важным при выборе гипотензивного препарата является его влияние на обмен веществ. Предпочтение следует отдавать нейтральным метаболическим препаратам. Об отсутствии отрицательного влияния ингибиторов АПФ на состояние углеводного и липидного обменов известно давно, в связи с этим данная группа препаратов достаточно широко применяется при лечении кардиоваскулярного метаболического синдрома. Появление высокоселективных β-адреноблокаторов в последние годы позволило рекомендовать их для лечения АГ на фоне ожирения [9, 12]. Наиболее высокая эффективность этой группы препаратов отмечается у лиц молодого возраста, у которых ведущую роль в патогенезе повышенного АД играет активация симпатоадреналовой системы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сравнительную эффективность терапии гипотензивными препаратами (эналаприл и бисопролол) у детей и подростков с АГ на фоне метаболического синдрома.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 25 детей и подростков с АГ на фоне метаболического синдрома в возрасте 11–16 лет.

Показанием для назначения гипотензивной терапии у детей и подростков с метаболическим синдромом служили исходные результаты суточного мониторирования АД (СМАД): превышение индекса времени (ИВ) в течение суток на 50 % (нормативные значения АД определяли с учетом возраста, пола и роста ребенка).

Все обследованные дети в зависимости от курса полученной гипотензивной терапии были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 14 детей, получавших в течение трех месяцев эналапарил. Во вторую группу вошли 11 детей, в лечении которых (не менее 3 месяцев) использовался бисопролол.

Большинство обследованных детей 1-й и 2-й групп (68 %) по наличию факторов риска АГ относилось к среднему риску (1–2 фактора риска без поражения органов-мишеней). При этом высокий риск (3 и более факторов риска и/или поражение органов-мишеней) регистрировался практически у каждого 3–4-го ребенка этих групп (1-я группа – 28,6 %; 2-я группа – 27,3 %).

Доза препаратов подбиралась индивидуально с учетом уровня клинического АД. Суточная доза эналаприла варьировала у отдельных детей с АГ от 5 до 20 мг и назначалась в 1–2 приема. Суточную дозу бисопролола – от 2,5 до 10 мг – назначали в 1 прием. Терапия начиналась с минимальных доз гипотензивных препаратов. В дальнейшем при недостаточном гипотензивном эффекте через 2 недели дозу препарата увеличивали (проводилось титрование дозы). В группу детей, получавших лечение бисопрололом, не включались дети с синусовой брадикардией и нарушением сердечной проводимости.

С целью достоверной оценки эффективности используемого гипотензивного препарата всем детям были даны рекомендации по соблюдению немедикаментозных методов коррекции избыточного веса. Сопутствующую медикаментозную терапию обследованные дети не получали.

Для оценки влияния гипотензивной медикаментозной терапии на углеводный и липидный

обмены были определены гормональные и лабораторные показатели: коэффициент атерогенности (КА = ОХС/ЛПВП) и индекс тощаковой инсулинорезистентности HOMA-R [1] до и после лечения гипотензивным препаратом. По результатам эхокардиографического иследования с использованием диагностического ультразвукового аппарата "Sonos-100" фирмы "Hewlett Packard" (США) оценивали влияние гипотензивной терапии на морфометрические показатели сердца, определяя индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

О выраженности гипотензивного эффекта судили по результатам СМАД, проводимого на аппарате "GE Medical Systems IT Cardio Soft V 5.02" (Германия) до и после лечения (через 3 месяца). При этом определялись следующие показатели [8, 13]: среднестатистические параметры АД (сутки, день, ночь; мм рт. ст.); ИВ, %; сердечный индекс (СИ, %) с определением различных вариантов ночного снижения АД; скорость (СУП, мм рт. ст.) и время (ВУП, мм рт. ст./ч) утреннего подъема АД; вариабельность АД (ВАР, мм рт. ст.).

На фоне гипотензивной терапии у детей 1-й и 2-й групп определяли клиническое АД как среднее 3 измерений АД аппаратом "DINAMAP" в положении сидя после 5-минутного отдыха через 24–26 ч после приема препарата на 2, 4, 8, 12-й неделях [15]. При этом критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД (хороший эффект на терапию) считали снижение САД и/или ДАД на 15 и/или 10 мм рт. ст. соответственно от исходного.

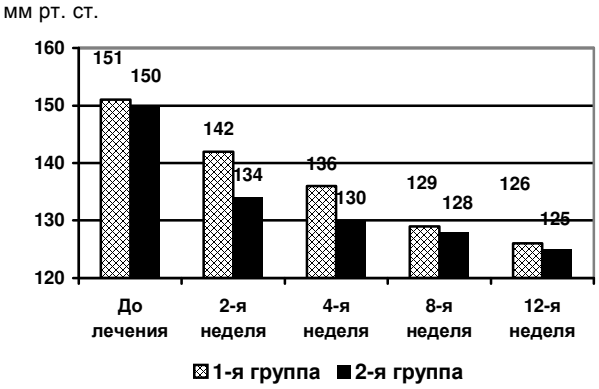
Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ "Statgraphics plus" for Windows 98 и Excel 98 фирмы "Microsoft" с использованием параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что нормализация уровня АД, по данным его амбулаторных измерений (клиническое АД), наиболее быстро наблюдалась у детей, получавших бисопролол, по сравнению с детьми, получавшими эналаприл. Так, хороший эффект на терапию, по данным клинического АД на 2-й неделе лечения, у детей 2-й группы регистрировался в 2,2 раза чаще, чем у детей 1-й группы. При этом эффективность гипотензивной терапии эналаприлом была достигнута у большинства детей (64,2 %) на средних дозах (10–15 мг/сут.). Терапия же бисопрололом была эффективна у 72,7 % детей на минимальных дозах (2,5–5 мг/сут.). Это можно объяснить, с одной стороны, различным механизмом действия данных гипотензивных препаратов, а с другой – ведущей ролью активации симпатико-адреналовой системы в патогенезе АГ у детей с метаболическим синдромом.

По данным динамики клинического АД было отмечено, что у детей, получавших в лечении бисопролол, уже на 2-й неделе регистрировалось более выраженное снижение АД по сравнению с таковым у детей, получавших в лечении эналаприл (рис.). Гипотензивный эффект у детей 1-й

и 2-й групп, по данным клинического АД, выравнивался к 8-й неделе терапии. Об этом свидетельствовал и тот факт, что хороший гипотензивный эффект (снижение САД на 15 мм рт. ст.) на 2-й неделе терапии достоверно чаще регистрировался у детей 2-й группы (у 7 детей из 11 – 63,6 %), чем у детей 1-й группы (у 4 детей из 14 – 28,6 %). И только на 8-й неделе терапии у 92,6 % детей 1-й и у 100 % детей 2-й групп регистрировался хороший гипотензивный эффект.



Динамика клинического САД на фоне терапии эналаприлом (1-я группа) и бисопрололом (2-я группа)

Важным было проследить динамику основных показателей холтеровского мониторирования АД по окончании 3-месячного курса гипотензивной терапии. Достоверных различий по исходным показателям суточного мониторирования (среднестатистические параметры АД), а также исходному клиническому АД между детьми 1-й и 2-й групп не регистрировалось (табл. 1). Также отсутствовали достоверные различия по структуре исходного суточного индекса АД между детьми обследованных групп (табл. 2).

Таблица 1

Динамика среднестатистических параметров АД (систолическое АД, диастолическое АД и АДс) у детей 1-й и 2-й групп, по данным СМАД, на фоне терапии эналаприлом и бисопрололом

Параметры, мм рт. ст.	Группы					
	1-я группа (n = 14)			2-я группа (n = 11)		
	День	Ночь	Сутки	День	Ночь	Сутки
До лечения						
САД	139,7 ± 1,8	130,9 ± 4,4	137,3 ±1,9	144,5 ± 2,6	133,6 ± 4,7	141,7 ± 3,2
ДАД	81,2 ± 1,8	69,7 ± 2,9	76,9 ±2,0	86,0 ± 2,9	71,0 ± 2,9	82,4 ± 3,3
АДс	100,9 ± 1,9	91,0 ± 3,6	97,1 ± 1,8	105,3 ± 2,7	91,6 ± 3,3	102,1 ± 3,1
После лечения						
САД	129,2 ±1,4*	116,0 ± 2,3*	126,5 ± 1,1*	127,8 ± 4,5*	113,8 ± 2,7*	123,7 ± 3,9*
ДАД	73,8 ± 1,8*	59,7 ± 1,5*	70,6 ± 1,6*	73,6 ± 1,8*	61,1 ± 1,7*	70,2 ± 1,7*
АДс	91,5 ± 1,6*	78,2 ± 1,6*	89,3 ± 1,1*	91,5 ± 2,3*	78,4 ± 1,5*	88,0 ± 2,1*

* – достоверность различий (p < 0,05) в динамике у детей 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Типы кривых ночного снижения АД у детей 1-й и 2-й групп, по данным СМАД, на фоне терапии

Типы изменения САД ночью	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 11)
До лечения: Dippers	5 (35,7 %)	4 (36,4 %)
Другие варианты (nondippers, over-dippers, night-peakers)	9 (64,3 %)	7 (63,6 %)
После лечения: Dippers	7 (50 %)	9 (81,8 %)
Другие варианты	7 (50 %)	2 (18,2 %)
(nondippers, over-dippers, night-peakers)		

Примечание. Достоверность различий (p<0,05) между параметрами.

В динамике через 3 месяца, по данным СМАД, были отмечены положительные достоверные результаты в виде снижения среднестатистических показателей АД как в группе детей, получавших в лечении бисопролол, так и в группе детей, получавших в терапии эналаприл. При этом следует отметить, что у 42,8 % детей, получавших в лечении эналаприл, сохранялись изменения суточного индекса в виде недостаточного снижения АД в ночные часы и более высокие

цифры скорости и времени утреннего подъема АД (СУП и ВУП) (табл. 3).

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации вариабельности САД (ВАР) и ДАД на фоне гипотензивной терапии [8]. Исходно нарушенная (высокая) ВАР САД за сутки была выявлена у 42,9 и 45,4 % детей 1-й и 2-й групп соответственно. В ходе наблюдения (через 3 месяца лечения) в среднем по группам отмечено достоверное уменьшение ВАР САД за сутки. При этом нормализация исходно повышенных показателей ВАР САД регистрировалась чаще у детей 2-й группы (у 4 из 5 детей). У детей и подростков с исходно нормальным значением ВАР САД (менее 15 мм рт. ст.) она существенно не изменилась. Более высокие значения СУП и ВУП у детей, получавших в лечении эналаприл, свидетельствовали о сохранении высокой активности симпатико-адреналовой системы на фоне терапии.

Таблица 3

Динамика показателей суточного профиля АД у детей 1-й и 2-й групп на фоне терапии эналаприлом и бисопрололом

Параметры	1-я группа (n = 14)		2-я группа (n = 11)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИВ САД $_{\text{сутки}}$, %	58,1±5,7	38,5±1,5	71,3±6,9	30,9±2,7*
ИВ ДАД $_{\text{сутки}}$, %	19,7±4,7	5,6±2,5	29,1±6,9	8,2±2,4
СИ (СНС) САД, %	8,3±2,5	10,8±1,0	9,2±2,0	10,7±2,0
СИ (СНС) ДАД, %	13,3±4,0	17,5±2,2	9,8±6,6	16,8±2,4
ВАР САД $_{\text{сутки}}$, мм рт. ст.	15,6±1,5	13,5±1,3	15,7±1,1	10,8±1,4*
ВАР ДАД $_{\text{сутки}}$, мм рт. ст.	14,5±2,1	9,7±0,4	13,6±1,7	9,3±1,8
ВУП САД, мм рт. ст.	44,6±8,8	47,1±3,8	46,3±8,1	30,3±4,7*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	36,6±8,4	36,0±3,7	38,3±7,6	29,1±4,0
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,7±4,8	27,2±4,0	22,5±3,5	15,4±3,5*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	24,7±5,3	17,8±3,4	23,8±6,4	22,7±4,5

* – достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

По данным эхокардиографического исследования, отмечалось достоверное снижение ИММЛЖ у детей, получавших в терапии эналаприл (табл. 4), свидетельствуя об органопротекторных свойствах данного гипотензивного средства и способствуя профилактике сердечно-сосудистых катастроф. У детей 1-й группы достоверных различий в ИММЛЖ до и после лечения не регистрировалось. Результаты исследований многих авторов [3, 10] также показали положительное влияние ингибиторов АПФ на вегетативное обеспечение сердца, снижение симпатических влияний, уменьшение эктопической активности миокарда, снижение количества угрожающих желудочковых аритмий, замедление прогрессирования диабетической нефропатии.

Таблица 4

Динамика показателей липидного и углеводного обменов и ИММЛЖ на фоне лечения эналаприлом и бисопрололом

Группы	До лечения			После лечения		
	ИММЛЖ	HOMA-R	КА плазмы	ИММЛЖ	HOMA-R	КА плазмы
1-я (n = 14)	96,2±4,2	7,8±0,23	3,9±0,15	83,1±4,6*	6,1±0,19*	3,5±0,16
2-я (n = 11)	93,8±5,1	8,1±0,28	3,8±0,17	94,2±4,8	7,9±0,31	3,7±0,18

* – достоверность различий между параметрами в динамике у детей 1-й и 2-й групп.

Учитывая, что некоторые β-адреноблокаторы часто оказывают отрицательное влияние на состояние инсулинорезистентности (углеводный обмен) и липидный спектр крови [7, 10], у детей 1-й и 2-й групп были определены в динамике индекс HOMA-R (индекс тощаковой инсулинорезистентности) и индекс атерогенности плазмы. При этом было отмечено, что достоверных различий в динамике вышеуказанных показателей не регистрировалось, хотя и имелась тенденция к снижению этих параметров. Таким образом, применение бисопролола в качестве гипотензивного препарата у детей и подростков, не сопровождалось отрицательным влиянием на липидный и углеводный обмены, то есть отмечен нейтральный метаболический эффект. При этом было установлено, что антигипертензивная терапия эналаприлом снижала ИР и улучшала показатели липидного обмена у обследованных детей. Полученные результаты согласуются с данными В.Б. Мычка [11], где показано, что антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ снижает ИР,

улучшает показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование бисопролола у детей и подростков с метаболическим синдромом в малых и средних дозах свидетельствовало о его высокой эффективности как гипотензивного средства. Бисопролол при этом снижал активность симпатико-адреналовой системы – одного из ведущих механизмов повышения АД и не оказывал отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены. Преимуществами применения данного препарата перед эналаприлом у детей с метаболическим синдромом являлись максимальное снижение симпатических влияний в виде нормализации суточного индекса АД и показателей ВУП и СУП, по результатам холтеровского мониторирования, а также более высокий уровень комплаентности (прием препарата 1 раз в день в наименьших дозах).

Лечение эналаприлом характеризовалось снижением ИММЛЖ, свидетельствуя о более выраженных органопротекторных свойствах данного препарата, не требовало более строгого учета исходной частоты сердечных сокращений и состояния внутрисердечной проводимости, сопровождалось снижением инсулинорезистентности – основного звена патогенеза МС.

Таким образом, изученные гипотензивные препараты (бисопролол и эналаприл), обладая по отношению друг к другу рядом преимуществ и требуя дифференцированного подхода к их назначению, являются достаточно эффективными медикаментозными средствами для лечения артериальной гипертензии, а их применение – патогенетически оправданным у детей и подростков с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В.* // Пробл. эндокринол. – 2005. – № 1. – С. 34–40.
2. *Базина И.Б., Богачев Р.С., Соловьев Н.В.* // Вестн. Смоленской медицинской академии. – 2004. – № 5. – С. 38–42.
3. *Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* // РМЖ. – 2002. – Т .9. – С. 67–71.
4. *Бойцов С.А.* // Consilium-medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 315–319.
5. *Гогин Е.Е.* // Consilium-medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 324–330.
6. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь. – М., 1997.
7. *Карпов Ю.А.* // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 62–65.
8. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Мониторирования артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – М., 1997.
9. *Мартынов А.И., Пак Л.С., Шаркова Н.Е.* и др.// XII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": тез. докладов. – 2005. – С. 464.
10. *Милягин В.А., Абраменкова Н.Ю., Грекова М.В.* и др. // Гипертоническая болезнь: Основы патогенеза, выбор рациональной терапии: матер. науч.-практ. конференции "Актуальные проблемы клинической медицины". – Смоленск, 2004. – С. 107–117.
11. *Мычка В.Б.* Метаболический синдром: особенности клинического течения и дифференцированный подход к медикаментозной терапии: дис. … д-ра мед. наук. – М., 2005. – 265 с.
12. *Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н.* и др. // Consilium- medicum. – 2000. – № 5. – С. 3–14.
13. *Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В.* и др. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – М., 1997.
14. *Nash D.T.* // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 266–366.
15. *Parati G., Pomidossi G., Albini F.,* et al. // J. Hypertens. – 1987. – Vol. 5. – P. 93–98.