

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТАМИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

С целью определения роли факторов риска атеросклероза и артериальной гипертензии в патогенезе дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами исследованы 100 детей с пиелонефритами (основная группа) и 40 здоровых детей (группа сравнения) в возрасте от 3 до 18 лет. Основную группу составили 80 детей с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия и 20 детей с пиелонефритами без дисфункции эндотелия. Выявлено, что у пациентов с дисфункцией эндотелия частота встречаемости дизлипидемий достоверно выше по сравнению с пациентами без дисфункции эндотелия и пациентами группы сравнения ($p < 0,001$). Доказано, что содержание гомоцистеина в крови у детей с дисфункцией эндотелия превышает его значение у детей без дисфункции эндотелия и детей группы сравнения ($p < 0,001$).

Суммарная отягощенность факторами риска у пациентов с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия на 66,7% выше, чем у пациентов с пиелонефритами без дисфункции эндотелия и на 33% выше, чем у пациентов группы сравнения. Результаты исследований позволяют наметить пути профилактики и патогенетической коррекции дисфункции эндотелия при изучаемой патологии.

Ключевые слова: основная группа, дисфункция эндотелия.

K. U. Vilchuk

THE ROLE OF ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS IN PATHOGENESIS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTIONS IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

It was examined 100 children with pyelonephritis (study group) and 40 healthy children (control group) in age from 3 to 18 years old for determination of the role of atherosclerosis and arterial hypertension in pathogenesis of endothelium dysfunctions with pyelonephritis. 80 children with pyelonephritis and endothelium dysfunction and 20 with pyelonephritis and without endothelium dysfunction were included in study group. It was revealed that patients who have endothelium dysfunction the frequency of dyslipidemia is significant higher compared with patients of control group ($p < 0,001$). It was proved that homocysteine blood concentration in children with endothelium dysfunction is higher than in children without endothelium dysfunction and children of control group ($p < 0,001$).

Summary load of risk factors in patients with pyelonephritis and endothelium dysfunction on 66,7% higher compared with patients with pyelonephritis and without endothelium dysfunction and on 33% higher compared with patients of control group. Research results allow to determined ways of prophylactic and pathogenetic correction of endothelium dysfunction in study pathology.

Key words: study group, endothelium dysfunction.

Высокая популяционная частота микробно-воспалительных заболеваний почек у детей и склонность их к рецидивированию и хроническому течению с формированием симптоматической артериальной гипертензии и ХПН [2] дают основание осуществить более тщательный анализ факторов риска (ФР), способных усугубить течение данной патологии. В связи с этим наше внимание привлекли ФР атеросклероза и артериальной гипертензии [3, 10, 12]. Известно, что формирование и закрепление в семьях нездорового стереотипа жизни (гиподинамия, стрессы, курение, атерогенная направленность питания и т.д.), высокий уровень в популяции отягощенной наследственности по атеросклерозу и артериальной гипертензии (АГ) способны привести к развитию дисфункции эндотелия и предгипертензивных состояний у детей [4, 6].

Развитие дисфункции эндотелия или сниженной эндотелий-зависимой вазодилатации у взрослых наблюдается при действии управляемых (ожирение, артериальная гипертензия, гиподинамия, курение, стресс, атерогенная диета, гиперхолестеринемия, избыточное потребление соли и др.) и неуправляемых ФР атеросклероза и АГ (отягощенная по атерогенной патологии наследственность и др.) [3, 4, 10, 12]. Исследованиями последних лет, проведенными в ряде европейских стран и США, убедительно показано, что в генезе развития ИБС и ее осложнений лежит обрыв синтеза метионина с накоплением в крови и тканях в избыточных количествах промежуточного субстрата данной реакции – гомоцистеина [13]. Именно гомоцистеин в настоящее время признан одним из независимых ФР дисфункции эндотелия, атеросклероза и повышенной частоты тромбозов, хотя механизм этих явлений неизвестен [5, 7-9, 13].

Очевидно, что эффективная профилактика симптоматической АГ у взрослых, страдающих или «перенесших» хронический пиелонефрит в детском возрасте, должна базироваться на углубленном изучении патогенеза нарушения регуляции тонуса сосудов, начиная с детского возраста.

Полученные в последние десятилетия научные факты позволили по-новому взглянуть на причины возникновения и механизмы нарушения регуляции тонуса сосудов. Обоснование биологической роли эндотелия кровеносных сосудов и вырабатываемых в нем веществ вазодилаторной природы: оксида азота (NO), простагландинов и эндотелиального гиперполяризующего фактора в механизмах ауторегуляции периферического кровотока [4, 7, 11], дает основание связывать патогенез нарушения регуляции тонуса сосудов с нарушением местных механизмов эндотелиальной регуляции кровотока.

Сочетанное действие ФР атеросклероза и АГ на зависимость от эндотелия вазодилатацию у детей с пиелонефритами не изучено.

Целью исследований является определение роли ФР атеросклероза и АГ в патогенезе дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 140

детей: 100 детей с пиелонефритами от 3 до 18 лет (основная группа) и 40 практически здоровых детей (группа сравнения). Основную группу составили 80 детей с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (первая исследуемая подгруппа) и 20 детей с пиелонефритами без дисфункции эндотелия (вторая исследуемая подгруппа). Группы и подгруппы обследованных детей достоверно не различались по возрастному и массо-ростовому показателям.

У всех детей в начале и в конце госпитализации выполнен тест с реактивной гиперемией: осуществлена оценка зависимой от эндотелия вазодилатации сосудов в условиях реовазографического исследования максимального прироста пульсового кровотока предплечья в фазу реактивной гиперемии на «Реоанализаторе 5А-05» (Украина) по общепринятой методике [1, 4, 10].

Кроме этого, у всех детей с пиелонефритами изучены функциональное состояние почек, уровень отягощенности ФР атеросклероза и АГ, содержание в крови гомоцистеина, а также липидный спектр плазмы.

Уровень гомоцистеина в сыворотке определяли иммуноферментным анализом с использованием диагностических наборов для его определения на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «ТЕСАН» [13].

Изучение липидного спектра плазмы включало определение общих липидов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП или HDL-холестерол), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП или HDH-холестерол), триглицеридов с использованием диагностических наборов реактивов фирмы «Thermo electron corporation» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Конелаб-30». Кровь для исследования липидов брали утром, после 14-часового воздержания от пищи, когда хиломикроны, образованные из пищевых жиров, в норме уже выводятся. Перед взятием крови пациент придерживался в течение 2 недель своей обычной диеты [3].

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза и АГ у детей осуществляли объективными методами (определение уровня АД, массы, длины тела, уровня гомоцистеина, холестерина) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [3, 4, 6, 10, 12]. У каждого обследуемого ребенка изучено наличие шести основных ФР: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений (1), риск повышения АД (2), пассивное и/или активное курение (3), сформировавшийся малоподвижный образ жизни (гиподинамия) (4), атерогенный тип питания (5) и стрессогенный образ жизни (6). Каждый из ФР оценивался в 1 условную единицу. Наличие у одного из кровных родственников ребенка в одном из трех поколений доказанных случаев первичной АГ, ИБС, стенокардии, ИМ или инсульта в 55 лет или ранее 55-летнего возраста свидетельствовало о максимальной выраженности атерогенной наследственности (1 усл. ед.). Риск повышения АД считали максимальным (1 усл. ед.), если у обследуемого

Таблица 1 – Уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также триглицеридов в плазме крови у пациентов с пиелонефритами с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и без ДЭ

Группы детей	Холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Общая опытная группа (n=100)	4,21±1,07	2,06±0,96	0,98±0,30	1,27±0,62**
Больные пиелонефритами с ДЭ (опытная подгруппа 1, n=80)	4,21±1,08	2,12±0,99	0,98±0,29	1,26±0,59#
Больные пиелонефритами без ДЭ (опытная подгруппа 2, n=20)	4,23±1,06	1,82±0,82	0,99±0,33	1,29±0,76#
Контрольная группа (группа сравнения, n=40)	4,12±0,85	2,09±0,68	1,17±0,72	1,69±1,01

Данные в таблице представлены в виде:

M ± STD, где **M** – среднее значение показателя, **STD** – стандартное отклонение средней величины.

Условные обозначения: *, **, *** - статистически значимые различия показателей основной и контрольной групп с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. #, ##, ### - статистически значимые различия показателей 1, 2 опытных групп больных и контрольной группы с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. °, °°, °°° - статистически значимые различия показателей 1 и 2 опытных групп больных с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

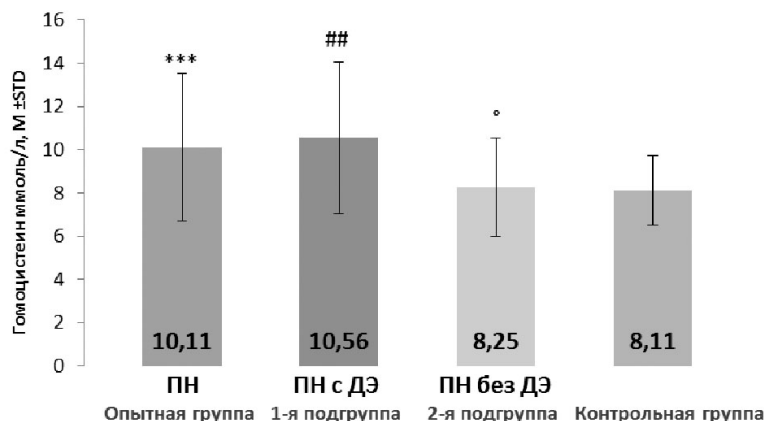


Рисунок 1 – Содержание гомоцистеина в крови у детей с дисфункцией эндотелия (ДЭ)
Условные обозначения: смотри в примечании к таблице 1.

был зарегистрирован хотя бы один эпизод высокого нормального АД или установлен гипертонический тип реакции на дозированную физическую нагрузку в пробе А.Н. Шалкова. Пассивное и/или активное курение в одну условную единицу оценивали при пассивном или активном выкуривании ребенком хотя бы одной сигареты в течение недели. Гиподинамией или малоподвижным (1 усл. ед.) считали образ жизни ребенка, при котором физические нагрузки умеренной интенсивности составляли менее 30 минут в день, были нерегулярными (менее 4-х дней в неделю), а малоподвижный образ жизни превышал более 2-х часов в день. Атерогенным (1 усл. ед.) считали рацион питания ребенка в том случае, если он большее число дней в неделю в избыточных количествах употреблял животные жиры (содержание холестерина в рационе более 300 мг в день) и кондитерские изделия с большим количеством рафинированных углеводов; меньшее число дней в неделю употреблял растительные жиры (уменьшение в пище полиненасыщенных жиров) и свежие фрукты, а также, если ребенок имел избыточную массу тела или ожирение и/или пограничный или высокий уровень общего холестерина. Стрессогенным (1 усл. ед.) считали образ жизни ребенка, если он указывал на наличие частых (не менее 4-х дней в неделю) конфликтных ситуаций с его участием в семье, в школе, среди сверстников, на которые он болезненно реагировал и предпринимал безуспешные попытки для их разрешения. На основании вышеизложенного для каждого ребенка определяли относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР в единицах (от «0» до «6» условных единиц). Уровень отягощенности до 2-х условных единиц включительно считали низким, от 3-х до 5-х условных единиц – средним, а более 5-ти – высоким [4].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием методов непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлен уровень в крови холестерина (его фракций) и триглицеридов. Анализ динамики показателей холестеринового обмена свидетельствует, что во всех обследованных группах детей концентрация холестерина, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности не отличались между собой ($p > 0,05$). Однако, у больных с дисфункцией эндотелия частота встречаемости дизлипидемий оказалась выше на 17% ($p < 0,05$), чем у больных без дисфункции эндотелия и на 26% выше ($p < 0,05$), чем у практически здоровых детей.

Уровень триглицеридов у больных общей

опытной группы, а также групп с дисфункцией и без дисфункции эндотелия был ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Содержание гомоцистеина в крови у детей с дисфункцией эндотелия (рисунок 1) составило $10,56 \pm 3,51$ ммоль/л, что превышает на 23% его значение в контрольной группе ($8,11 \pm 1,60$ ммоль/л, $p < 0,01$) и на 22% – в группе больных без дисфункции эндотелия ($8,25 \pm 2,29$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень гомоцистеина в опытной группе также оказался на 20% выше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

В группе больных с дисфункцией эндотелия выявлена отрицательная корреляционная зависимость между максимальным пульсовым кровотоком и содержанием гомоцистеина в крови ($R = -0,19$, $p < 0,03$).

Изученный у детей уровень отягощенности ФР атеросклероза и АГ представлен на рисунке 2. Как видно, наиболее высокий уровень отягощенности ФР атеросклероза и АГ наблюдается у больных детей с дисфункцией эндотелия ($2,4 \pm 0,9$ ед.), что выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и выше, чем в группе больных без дисфункции эндотелия ($p < 0,001$). Общая группа больных с пиелонефритами по данному показателю не отличалась от контрольной ($p > 0,05$).

В группе больных с дисфункцией эндотелия выявлена отрицательная корреляционная зависимость (по критерию Spearman Rank) между максимальным пульсовым кровотоком и степенью отягощенности ФР ($R = -0,71$, $p < 0,001$).

В результате проведенного анализа установлено, что у больных с дисфункцией эндотелия имеет место повышение уровня гомоцистеина в крови как одного из независимых ФР развития дисфункции эндотелия, а также преобладание у них более высокого суммарного уровня ФР.

Данный факт свидетельствует о причинной связи выявленных изменений ряда показателей и позволяет наметить пути профилактики и патогенетической коррекции изменений гомеостаза оксида азота при изучаемой патологии.

Таким образом, у детей с дисфункцией эндотелия частота встречаемости дизлипидемий оказалась выше на 17% ($p < 0,05$), чем у больных без дисфункции эндотелия, и на 26% выше ($p < 0,05$), чем у практически здоровых детей.

Содержание гомоцистеина в крови у детей с дисфункцией эндотелия превышает на 23% его значение в контрольной группе и на 22% – в группе больных без дисфункции эндотелия. Уровень гомоцистеина в опытной группе также оказался на 20% выше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

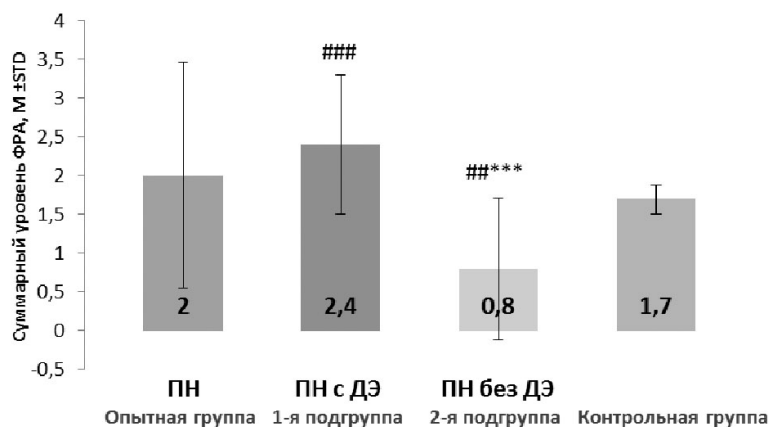


Рисунок 2 – Уровень отягощенности факторами риска (ФР) атеросклероза и артериальной гипертензии детей с дисфункцией эндотелия (ДЭ)
Условные обозначения: смотри в примечании к таблице 1.

Оригинальные научные публикации

Суммарная отягощенность ФР у больных пиелонефритом с дисфункцией эндотелия на 66,7% оказалась выше, чем у больных с пиелонефритами без дисфункции эндотелия, и на 33% выше, чем у практически здоровых детей. Выявленные изменения подтверждаются реализацией отрицательных корреляционных зависимостей между максимальным пульсовым кровотоком и содержанием гомоцистеина в крови ($p < 0,03$), а также со степенью отягощенности ФР ($p < 0,001$).

Выявленные изменения позволяют наметить пути профилактики и патогенетической коррекции дисфункции эндотелия при изучаемой патологии.

Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Н.Е. Максимович // Методические рекомендации МЗ РБ. - Гродно. - 2001. - 19с.
2. Возианов, А.Ф., Майданник В.Г. и др. Основы нефрологии детского возраста. - Киев: книга плюс, 2002. - с. 133-135.
3. Денисова, Д.В. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д.В. Денисова, Л.Г. Завьялова // Бюлетень СО РАМН, №4 (122). - 2006. - С. 23-34.
4. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович. - Гродно: ГрГМУ, 2010. - 212 с.
5. Мухин, Н.А., Мойсеев, С.В., Фомин, В.В. Гипергомоцистенемия как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. - Клин. медицина, №6. - 2001. - С.-13.

6. Сидоренко, Г.И. Прегипертония (перспективы исследований) / Г.И. Сидоренко // Кардиология в Беларуси. - 2009. - № 2 (03). - С. 69-75.

7. Сидоренко, Г.И., Мойсеенок, А.Г., Колядко, М.Г., Золотухина, С.Ф. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. - Кардиология, №3. - 2001. - С.56-59.

8. Харджан, К. Дж. Новые факторы риска развития ишемической болезни сердца: гипертрофия левого желудочка, повышение в крови уровня гомоцистеина, липопротеина (А), триглицеридов или фибриногена, окислительный стресс. - Междунар. журнал медицинской практики, №4. - 2001.

9. Bellamy, M.F., Me Dowell, J.F., Ramsey, M.W et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults // Circulation.-1998.- Vol.98.- №18.- P.1848-52.

10. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. - 1992. - V.340. - P.1111-1115.

11. Palmer, R. M. J., Moncada, S. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neutrophils: release and interaction with superoxide anion // Biochem. J. - 1989. -V. 261. - P. 293 - 296.

12. Williams, C.L. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / C.L. Williams // Circulation. - 2002. - V.106. - P.143.

13. Zgharam, I.M., Daly, L.E., Refsum, H.M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The Eur. Conc. Act. Rep. JAMA 1997; 277:1775 - 81.