

Эффективность использования метформина при нейроциркуляторной нестабильности у детей с ожирением

С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов, Б.Н. Яковлев

Кафедра педиатрии и курс эндокринологии
Тверской медицинской академии (ректор – проф. Б.Н. Давыдов)

Под нейроциркуляторной нестабильностью (НЦН, neurocirculatory instability, — термин принят Европейской Ассоциацией кардиологов в 1995 г.) понимают нарушение автономной регуляции сосудистого тонуса у подростков пре- и пубертатного периода. В зарубежной литературе им обозначают также автономную дисфункцию [1]. В отличие от нейроциркуляторной дистонии НЦН не характеризуется стойким отклонением сосудистого тонуса артериальной гипо- и гипертензией. Подъемы артериального давления (АД) при НЦН носят переменный характер, артериальная гипертензия может сменяться артериальной гипотензией. Такие перепады АД могут приводить к соматическим нарушениям, формированию специфического соматотипа, являются фактором риска возникновения обморочных состояний [1,3].

Ожирение характеризуется высокой распространенностью и сопровождается такими серьезными осложнениями, как нарушения углеводного, липидного обмена и патология сердечно-сосудистой системы. У детей при ожирении страдает вегетативная регуляция сердечного ритма и сосудистого тонуса, которые являются предикторами развития в будущем ишемической и гипертонической болезни, а в сочетании с нарушениями со стороны углеводного и липидного обмена являются компонентами метаболического синдрома [2]. Диагностика начальных стадий патологических состояний в настоящее время рассматривается как приоритетная задача клинической медицины. Осуществление этого становится возможным при использовании современных методов диагностики, а для НЦН использование бифункционального мониторирования сердечного ритма и АД (БМ СР и АД) [3].

Согласно современным представлениям, одним из факторов, вызывающих развитие кардиальных изменений при ожирении является феномен инсулинорезистентности. Использование лекарственных препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, может способствовать профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений ожирения [2,8]. Метформин уменьшает инсулинорезистентность, воздействуя на чувствительность как печени, так и периферических тканей (главным образом ске-

летной мускулатуры) [5,7]. Действие метформина направлено на клеточные мембраны с последующим изменением их проницаемости и формы белков [10]. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 1998) показало, что прием метформина не увеличивает вес, положительно влияет на углеводный и липидный обмен, значительно снижает риск развития микро- и макроангиопатий [9].

Цель исследования

Оценить эффективность метформина для коррекции НЦН у детей при ожирении по данным БМ СР и АД.

Материалы и методы

В исследование было включено 82 ребенка (39 мальчиков, 43 девочки) в возрасте 10-16 лет с различными степенями ожирения, которые наблюдались в эндокринологическом отделении ДГКБ № 2 г. Твери. Не включались пациенты с вторичными формами ожирения, сахарным диабетом типа 2, булимией, психическими расстройствами, были исключены органическая патология сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

На основании классификации ожирения Клиорина А.И. (1979), обследованные дети были разделены на три группы: 1 группа (n=26) — пациенты с I степенью ожирения (избыточная масса 15-29%), 2 группа (n=27) — пациенты со II степенью ожирения (избыточная масса 30-49%), 3 группа (n=29) — пациенты с III степенью ожирения (избыточная масса 50% и более).

Всем детям было проведено комплексное клинко-лабораторно-инструментальное обследование. Кроме стандартных методов всем пациентам было выполнено БМ СР и АД на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-4000АД» («Инкарт», Россия).

По данным временного (статистического) анализа variability ритма сердца оценивались следующие показатели [4,6]:

- rMSSD — квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов;
- pNN50(%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс.

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца и артериального давления у детей с ожирением

Показатель	Группа 1 n=26 (M±m)	Группа 2 n=27 (M±m)	Группа 3 n=29 (M±m)
RMSSDобщ	58,11±8,86	47,17±4,96 $p_1 < 0,05$	34,17±5,33 $p_2 < 0,01$
pNN50общ	27,27±4,12	21,92±3,83 $p_1 < 0,05$	13,92±2,67 $p_2 < 0,01$
KB систАДдн	11,81±1,95	10,08±1,15 $p_1 > 0,05$	14,67±1,14 $p_2 < 0,05$
KB систАДноч	8,07±1,07	9,7±1,47 $p_1 > 0,05$	14,81±2,42 $p_2 < 0,05$
KB диастАДдн	14,64±1,26	16,61±1,33 $p_1 > 0,05$	18,49±1,35 $p_2 < 0,05$
KB диастАДноч	10,14±0,92	12,12±1,06 $p_1 < 0,05$	15,51±2,42 $p_2 < 0,05$
СИ систАД	10,83±1,81	9,67±0,82 $p_1 > 0,05$	6,86±1,05 $p_2 < 0,05$
СИ диастАД	14,57±1,59	14,25±0,69 $p_1 > 0,05$	9,75±1,29 $p_2 < 0,05$

Примечание:

M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней;
 p – вероятность α-ошибки при сравнении выборочных средних
 с использованием t-критерия Стьюдента; p_1 – при сравнении показателей
 I группы и II группы, p_2 – при сравнении показателей I группы и III группы

Увеличение параметров временного анализа связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение с активацией симпатического тонуса.

По данным суточного мониторингирования АД оценивались следующие показатели его вариабельности [3]:

- суточный индекс (СИ) – разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины;
- коэффициент вариации (KB) – отношение стандартного отклонения расчетной величины к ее среднему значению.

По результатам обследования была выделена группа детей (n=11) с синдромом инсулинорезистентности: абдоминальное ожирение, атерогенные изменения в биохимическом анализе крови, специфические изменения углеводного обмена. В группу включались дети, у которых ранее назначавшиеся диеты не стабилизировали основное заболевание.

Пациентам из данной группы было рекомендовано гипокалорийное дробное питание, сбалансированное по макронутриентам, с одновременным назначением метформина (Сиофор-500, «Berlin-Chemie») в дозировке 500 мг в сутки (однократный прием на ночь) в течение месяца.

После курса терапии детям, получавшим метформин, было повторно проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, в том числе БМ СР и АД.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Excel (версия 7.0). Распределение признаков было близко к нормальному.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных показало: дети с ожирением предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, низкую толерантность к физической нагрузке, головные боли. Характерно, что жалобы на избыточный вес предъявляли в основном родители обследуемых, а сами дети начинали испытывать дискомфорт по этому поводу лишь после начала пубертата.

При объективном обследовании общее состояние детей оценивалось как удовлетворительное или средней степени тяжести. Физическое развитие пациентов не соответствовало паспортному возрасту (за счет линейных показателей роста) и было дисгармоничным (за счет показателей массы тела).

При оценке вегетативного гомеостатизма у большинства детей определялись признаки вегетативной дисфункции разной направленности и степени выраженности. У 51 ребенка (62,2%) выявлялась симпатикотония, клиническими признаками которой были бледность и сухость кожных покровов, белый дермографизм, расширение зрачков. Ваготония определялась у 5 детей (6,1%). Клинически у них отмечались красный стойкий дермографизм, гиперемия лица – «игра вазомоторов», повышенная потливость, непереносимость транспорта. У 26 детей (31,7%) была эйтония.

Установлено, что с увеличением степени ожирения достоверно чаще регистрировалась симпатикотония ($p < 0,05$), реже эйтония и ваготония ($p < 0,05$).

Нормотоническая вегетативная реактивность, по данным кардиоинтервалографии, наблюдалась у 34 детей (41,5%). Гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность выявлена у 40 детей (48,8%). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность – у 8 (9,8%). Таким образом, чем выше исходный вегетативный тонус, тем меньше резерв вегетативной реактивности, что соответствует основному закону вегетологии.

Анализ показателей вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторингирования (табл. 1), отражающих чувствительность сердечно-сосудистой системы к парасимпатическим влияниям (pNN50) и функцию концентрации ритма (rMSSD), установил, что у пациентов с ожирением III степени они были достоверно меньше, чем у детей с I-II степени ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям.

При оценке данных циркадных колебаний АД, отражающих изменения вегетативной регуляции сосудистого тонуса, выявлено, что у детей и подростков с III степенью ожирения суточный индекс был достоверно ниже, чем в группах сравнения ($p < 0,05$).

Это свидетельствует об усилении симпатической регуляции сосудистого тонуса, возможно, обусловлен-

ного повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к прессорным воздействиям катехоламинов, что связано с повышенной функциональной активностью надпочечников на фоне ожирения [2,7].

Выявленные, по данным БМ СР и АД, изменения являются признаками НЦН и могут быть маркерами переходного состояния, трансформируемого в будущем в гипертоническую болезнь.

Во время приема метформина побочный эффект в виде тошноты отмечался у 1 ребенка. На фоне приема метформина пациентами отмечена лучшая толерантность к выполнению диетических рекомендаций. Масса тела детей, получавших метформин, не увеличилась, а у 2 детей уменьшилась в среднем на 1,5 кг.

При контрольном инструментальном обследовании детей с синдромом инсулинорезистентности, получавших в комплексной терапии основного заболевания метформин, по данным БМ СР и АД, отмечена положительная динамика основных показателей (табл. 2). Так выявлено достоверное увеличение значений $rMSSD_{общ}$ и $pNN50_{общ}$ после лечения ($p<0,05$), что свидетельствует о нормализующем влиянии метформина на вегетативный гомеостаз. Данное обстоятельство подтверждается достоверным снижением показателей, характеризующих суточные колебания систолического АД и диастолического АД ($p<0,05$). Кроме того, после назначения метформина суточный профиль АД претерпевал изменения с формированием типичного ночного снижения (тип «dipper»).

Это позволяет рекомендовать включение метформина в комплексную терапию у детей с ожирением и признаками НЦН для уменьшения риска развития гипертонической болезни.

Выводы

1. У детей с увеличением степени ожирения отмечается нарастание признаков НЦН: достоверное прогрессирующее снижение показателей variability ритма сердца ($pNN50$, $rMSSD$) и суточного индекса артериального давления одновременно с повышением коэффициента вариации систолического и диастолического артериального давления;

Таблица 2
Динамика показателей variability ритма сердца и артериального давления у детей с синдромом инсулинорезистентности ($n=11$, $M\pm m$)

Показатель	Исходные показатели	Показатели после курса метформина
$RMSSD_{общ}$	$41,23\pm 3,96$	$45,52\pm 4,11$ $p<0,05$
$pNN50_{общ}$	$21,65\pm 3,86$	$24,24\pm 4,31$ $p<0,05$
KB систАДдн	$15,84\pm 1,12$	$12,9\pm 1,15$ $p<0,05$
KB систАДноч	$19,5\pm 1,27$	$17\pm 1,35$ $p<0,05$
KB диастАДдн	$9,54\pm 1,24$	$8,3\pm 1,32$ $p<0,05$
KB диастАДноч	$10,9\pm 1,08$	$8,87\pm 0,92$ $p<0,05$
СИ систАД	$4,56\pm 1,28$	$10,46\pm 0,82$ $p<0,05$
СИ диастАД	$9,72\pm 1,56$	$11,12\pm 0,64$ $p<0,05$

Примечание: М – выборочная средняя; m – стандартная ошибка средней; p – вероятность α -ошибки при сравнении выборочных средних до и после лечения метформином с использованием t-критерия Стьюдента

2. НЦН при ожирении у детей свидетельствует о десинхронизации циркадной регуляции артериального давления, проявляющемся нарушением симметричных взаимоотношений между биоритмами, отражающими абсолютное или относительное преобладание симпатoadренальных влияний, что является предиктором формирования гипертонической болезни и метаболического синдрома в старшем возрасте;
3. При ожирении детям с признаками инсулинорезистентности в комплексную терапию основного заболевания необходимо включать метформин, который, способствуя нормализации метаболических нарушений, благоприятно влияет на суточный профиль СР и АД, уменьшая проявления НЦН.

Литература

1. Белозеров Ю.М., Ибрагимов М.С. Нейроциркуляторная нестабильность у подростков. - Томск. - 2004; с.125.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. - 2001. - №2(9). - с.56-60.
3. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. //Прилож. Рос. Вестник перинат. и педиатрии. – М.; 2000; с.25-28.
4. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. - М.: Медпрактика. - 2000; с. 49-64.
5. Aviles-Santa L., Binding J., Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-control trial. Ann. Intern. Med. 1999; 131:132-38.
6. Crawford M.H., Bernstein N., Deedwania P.C., DiMarco J.P. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34:912-48.
7. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 1999; 131:281-303.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. N. Eng. J. Med. 2002; 346:349-403.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Ann. Intern. Med. 1998; 128:165-75.
10. Wiernsperger N.F. Metformin: Intrinsic vasculoprotective properties. Diabetes Technology and Therapeutics 2000; 2(2):259-72.