

УДК:616.8-009.86-053.2:611-018.74]-072.7:616-005.2

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ: ТЕСТ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ.

Сообщение 1

Н.А. Максимович, ассистент кафедры педиатрии №2, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Исследована роль оксида азота в регуляции тонуса периферических сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией. При использовании функционального теста с реактивной гиперемией выявлена его высокая диагностическая значимость, установлено снижение образования оксида азота в эндотелии сосудов (дисфункция эндотелия) у детей с нейроциркуляторной дистонией ($p < 0,001$).

Ключевые слова: оксид азота, дисфункция эндотелия, нейроциркуляторная дистония, дети, реактивная гиперемия, функциональный тест.

The role of nitric oxide in regulation of the peripheral vessels tone in children with neurocirculatory dystonia was estimated. The functional test with reactive hyperemia revealed its high diagnostic value, and established the reduction of nitric oxide in endothelium in children with neurocirculatory dystonia ($p < 0,001$).

Kew words: nitric oxide, endothelium dysfunction, neurocirculatory dystonia, children, functional test, reactive hyperemia.

Введение

В течение последнего десятилетия кардинальным образом пересматриваются представления о биологической роли эндотелия в организме. Особенно существенные изменения претерпели представления о вазоактивных свойствах эндотелия в связи с открытием выраженных вазодилататорных свойств оксида азота (NO), образующегося в эндотелиоцитах. В клиническую практику прочно внедряется новый термин – дисфункция эндотелия. Под ней понимают кратковременные или стойкие потенциально обратимые нарушения фенотипических свойств эндотелия [11]. Наиболее часто термин используется в узком смысле слова для описания NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов, что клинически проявляется симптомами вазоконстрикции [7].

Данные современной фундаментальной и клинической медицины указывают, что при нейроциркуляторной дистонии одним из наиболее вероятных мест повреждения организма является эндотелий сосудистой стенки. Установлено, что дисфункция эндотелия формируется как в сосудах сердца, так и в системных сосудах [12] при активном и пассивном курении, гиперхолестеринемии, стрессовых воздействиях, гиподинамии, атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни [19, 21, 23, 25, 26]. Уже давно не оспаривается тот факт, что истоки атеросклероза и ишемической болезни сердца взрослых следует искать в детском возрасте, а изучение этой тяжелой патологии должно стать педиатрической проблемой [2,

3, 8, 13, 16]. В структуре заболеваемости детей за последние годы существенно увеличился удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний неревматического генеза. По данным массовых обследований, артериальная гипертензия выявлена у 2,4-18% детей и подростков [1], а различные варианты дислипидемий, как фактора риска ИБС, обнаружены у 19-27% детей и подростков [4]. Нейроциркуляторная дистония широко распространена во всех возрастных группах. При скрининговых обследованиях нейроциркуляторную дистонию обнаруживают у 20-30% детей, у 31% студентов, у 15-25% больных поликлиник, у 17-35% больных кардиологических консультативных центров и у 32-50% случаев в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний [2, 8].

До сих пор нет единого мнения о патогенезе нарушений тонуса сосудов при нейроциркуляторной дистонии. Согласно современным представлениям, нейроциркуляторная дистония – это полиэтиологическое заболевание, в формировании которого принимает участие ряд самых различных факторов: психоэмоциональные перегрузки, физическое напряжение, гормональный дисбаланс в пре- и пубертатном периоде, наследственно-конституциональные особенности [2, 3, 8]. Считается, что основным патогенетическим механизмом развития нейроциркуляторной дистонии является либо чрезмерная активация стрессреализующей системы, либо недостаточная активность стресслимитирующей системы. Данные последних лет свидетельствуют, что при нейроциркуляторной дистонии

нии имеют место выраженные дистальные нарушения кровообращения и метаболические нарушения, связанные с несостоятельностью стресслимитирующей системы на локальном уровне [8]. К стресслимитирующим системам, работающим как на центральном, так и на локальном уровне, относится система генерации NO. Её роль в формировании дистальных нарушений тонуса сосудов показана в многочисленных работах, но ещё далека от полного понимания [20].

Оценка роли NO в зависимых от эндотелия механизмах ауторегуляции тонуса сосудов особенно важна в работе врача-клинициста, так как лечебный процесс, лишённый обратной связи, становится неуправляемым или мало управляемым [10]. В этой связи определенный интерес представляют работы, в которых анализируются зависимые и независимые от эндотелия релаксационные сосудистые эффекты NO [6, 14, 18, 22]. С этой целью наиболее часто применяются нагрузочные пробы с использованием функциональных воздействий (окклюзия, гипертермия и др.) и фармакологических веществ, стимулирующих выработку NO эндотелиоцитами (ацетилхолин, АТФ, АДФ, брадикинин и др.) и свидетельствующие о зависимой от эндотелия релаксации сосудов [17]. Параллельно с ними выполняются нагрузочные пробы с использованием доноров NO (нитропруссид натрия, нитроглицерин, L-аргинин и др.), свидетельствующие о независимой от эндотелия релаксации сосудов. Данный методологический подход позволяет оценить сохраненность NO-синтазной активности эндотелия и нитрегического гуанилатциклазного миогенного механизма релаксации сосудов. В интенсивной кардиологии и кардиохирургии в условиях инвазивных вмешательств наиболее часто для ответа на эти вопросы используются ацетилхолин и нитропруссид натрия. Однако фармакологические пробы с применением ацетилхолина, как наиболее селективного стимулятора NO-синтазной активности эндотелия, в силу его отрицательных системных эффектов, не могут быть рекомендованы для массовой скрининговой диагностики дисфункции эндотелия в практике врача терапевта и педиатра. Учитывая вышеизложенное, в 2001 году нами [5] был предложен и внедрён в клиническую практику комплекс функциональных проб, позволяющих осуществить раннюю скрининговую диагностику дисфункции эндотелия. Для стимуляции NO-синтазной активности эндотелия и диагностики дисфункции эндотелия была применена краткосрочная 4-х минутная окклюзия артериального кровотока плеча, либо внутримышечное введение АТФ [6, 14, 17, 20]. В данной работе более подроб-

но остановимся на описании теста с реактивной постокклюзионной гиперемией.

Известно, что главным медиатором постишемической реактивной гиперемии является NO [20]. Считают, что гипоксия, а также изменение давления сдвига крови на эндотелий в момент постокклюзионного восстановления кровотока приводит к повышению активности механорецепторов эндотелиоцитов, повышению активности эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению NO и развитию 1-2 минутной релаксации сосудов [17]. Принято считать, что эффекты простаглицлина в развитии постишемической реактивной гиперемии минимальны [15]. Оценка сосудодвигательной функции эндотелия осуществляют путем измерения диаметра сосуда [14], сосудистого сопротивления и прироста кровотока [22] в ответ на действие эндотелий зависимого функционального либо фармакологического стимула. С этой целью используют ультразвуковой [14] и электроплетизмографический или реографический [22] методы изучения кровотока в исследуемом регионе. Наиболее часто кровотоки изучают в предплечье и плечевой артерии. Ошибка измерений при ультразвуковой оценке кровотока составляет 0-7,0% [14], а при использовании плетизмографии 6,6-7,0% [24].

Учитывая широкую доступность и простоту реализации, мы отдали предпочтение реографическому методу оценки кровотока. Нами принималось во внимание и то, что наиболее значительные изменения диаметра сосудов под воздействием NO при реактивной гиперемии происходят на уровне сосудов микроциркуляторного русла [17]. Вследствие этого, для оценки степени вазодилатации в ответ на эндотелий зависимый и эндотелий независимый стимулы мы использовали регистрацию степени вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла по приросту пульсового кровотока предплечья [22]. Увеличение пульсового кровотока после окклюзии на 10% и более и после приема нитроглицерина на 19% и более считали нормальным [14, 26].

Целью нашей работы является определение диагностической значимости теста с постокклюзионной реактивной гиперемией в диагностике дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Материалы и методы

У 53 здоровых детей и у 111 детей с нейроциркуляторной дистонией обоего пола в возрасте 8-15 лет изучена зависимая от эндотелия дилатация сосудов предплечья путем изучения прироста пульсового кровотока в предплечье в первые 2 минуты после 4-минутной окклюзии артериального крово-

тока плеча. У всех детей осуществляли контроль сохранённости эндотелий независимого миогенного механизма вазодилатации. Для этого прирост пульсового кровотока в предплечье изучали в исходных условиях и на 3 и 6 минутах после приема нитроглицерина (0,1 мг/кг под язык). Пульсовой кровотока в предплечье оценивали реографически с использованием реоанализатора РА5-01. Увеличение пульсового кровотока в предплечье после реокклюзии артериального кровотока плеча на 10% и после приема нитроглицерина на 19% и более считали нормальным [14, 26]. Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований эндотелий зависимой дилатации сосудов предплечья у обследованных групп детей представлены в табл. 1.

В результате проведенных исследований установлено, что у здоровых детей эндотелий зависимая дилатация сосудов оказалась сохраненной как на первой (прирост пульсового кровотока в предплечье - $27,8 \pm 2,81\%$, $P < 0,001$), так и на второй минутах реокклюзии артериального кровотока плеча (прирост пульсового кровотока в предплечье - $33,4 \pm 3,13\%$, $P < 0,001$).

У детей с нейроциркуляторной дистонией прирост пульсового кровотока в предплечье после реокклюзии артериального кровотока плеча на 1 минуте оказался ниже нормативных значений, но был выше исходных данных на $8,7 \pm 2,23\%$ ($P < 0,001$), в то время как на 2 минуте он оказался в пределах границ физиологической нормы ($17,4 \pm 3,28\%$) и также был выше исходных данных ($P < 0,001$). На 1 и 2 минутах пульсовой кровотока в предплечье после реокклюзии артериального кровотока плеча у здоровых детей был выше, чем у детей с нейроциркуляторной дистонией ($P < 0,001$).

Результаты исследования независимой от эндотелия дилатации сосудов предплечья у обследованных групп детей представлены в табл. 2.

У здоровых детей пульсовой кровотока в предплечье в ответ на прием нитроглицерина по срав-

нению с исходными данными на 3 минуте и 6 минутах увеличился, соответственно, на $60,7 \pm 4,05\%$ и $56,9 \pm 4,19\%$ ($P < 0,001$). Прирост пульсового кровотока в предплечье у детей с нейроциркуляторной дистонией на 3 минуте и 6 минутах после приема нитроглицерина, соответственно, составил $45,1 \pm 4,13\%$ и $61,2 \pm 5,01\%$ ($P < 0,001$). На 3 минуте прирост пульсового кровотока в предплечье после приема нитроглицерина у здоровых детей оказался выше (табл. 2), чем в группе детей с нейроциркуляторной дистонией ($P < 0,05$).

Следует отметить, что в обеих группах обследованных установлен прирост пульсового кровотока в предплечье в ответ на приём нитроглицерина выше, чем на 19%, что свидетельствует о сохранении у них эндотелий независимой дилатации сосудов.

Исходя из полученных данных установлено, что эндотелий зависимая дилатация сосудов в ответ на реокклюзию сохранена полностью в ранний (до 1 минуты) и поздний (до 2 минуты) периоды в группе здоровых детей и частично (только на 2 минуте) у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Учитывая тот факт, что прирост пульсового кровотока в предплечье у детей с нейроциркуляторной дистонией в ответ на реокклюзию артериального кровотока плеча был ниже, чем у здоровых детей, нами осуществлен тщательный индивидуальный анализ его динамики во II группе детей [7]. У 45% детей с нейроциркуляторной дистонией пульсовой кровотока в предплечье на 1 и на 2 минутах после реокклюзии артериального кровотока плеча увеличился на 10% и менее, по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$). Данный факт трактовался нами как признак NO-зависимой дисфункции эндотелия, так как реакция сосудов у детей в ответ на приём нитроглицерина свидетельствовала о сохранённости эндотелий независимого механизма вазодилатации. Таким образом, выявленную нами реакцию сосудов на постишемическую гипоксию у данной подгруппы детей с нейроциркуляторной дистонией считали патологической с преобладанием процессов вазоконстрикции. У 55% детей с нейроциркуляторной дистонией наблюда-

лась физиологически адекватная реакция сосудов на окклюзию.

Учитывая общедоступность и неинвазивность проба с окклюзией плечевой артерии в сочетании с реографической оценкой кровотока в предплечье получила широкое распространение в качестве скринингового метода диагностики дисфункции эндотелия в клинической практике и позволяет произвести объективную оценку NO-синтазной активности эндотелия сосудов у детей [9].

Данная система диагностики отличается достаточной информативностью, простотой реализации, общедоступностью и дешевизной. Учитывая то, что окклюзионная проба, основанная на создании реактивной гиперемии, более проста в реализации и является неинвазивной, использование ее (параллельно с нитроглицериновой пробой) в педиатрической практике более предпочтительно, по сравнению с пробой, основанной на применении АТФ. Использование окклюзионной пробы как неинвазивного метода исследования NO-синтазной активности эндотелия в педиатрической практике позволяет осуществить скрининговую диагностику дисфункции эндотелия.

Выводы

1. Результаты теста с постокклюзионной реактивной гиперемией и теста с нитроглицерином свидетельствуют, что в обследованной нами группе здоровых детей зависимость от эндотелия дилатация системных сосудов соответствует физиологической норме. В группе детей с нейроциркуляторной дистонией зависимость от эндотелия дилатация системных сосудов оказалась ниже нормативных значений только на 1 минуте и ниже, чем в группе здоровых детей на 1 и 2 минуты после реокклюзии артериального кровотока плеча.

2. У 45,0% детей с нейроциркуляторной дистонией диагностирована дисфункция эндотелия. Предполагается, что в её генезе может иметь значение транзиторный дефицит предшественников синтеза NO и/или транзиторное угнетение NO-синтазной активности эндотелия. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости теста с постокклюзионной реактивной гиперемией в диагностике дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Литература

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16-20.
2. Беляева Л.М. Современные представления о генезе вегетососудистых дистоний у детей // Здравоохранение. – 1996. – № 1. – С. 7-9.

3. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. // Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. - Мн.: Выш. Шк., 2003.-365 с.
4. Васина В.И., Талалаева Е.И., Шварц Е.И. и др. Распространенность дислипидемий среди детей и подростков в г. Санкт-Петербурге // Педиатрия. – 1999. – № 2. – С. 90-94.
5. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия. Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно, 2001. – 19с.
6. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология, 1998. - № 9. - С.68-80.
7. Максимович Н.А. Факторы риска атеросклероза и зависимость от оксида азота вазоактивная дисфункция эндотелия при пограничных состояниях регуляции сосудистого тонуса у детей // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза / Ред. Л.И. Нефедов. – Гродно. – 2000. – Часть II. – С.21-24.
8. Манак Н.А., Гайдук В.Н. Связь между функциональной и органической патологией в кардиологии // Здравоохранение. – 2001. – №12. – С.24-26.
9. Полонецкий Л.З., Полонецкий И.Л., Шанцило Э.Ч. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия: диагностика, клинические аспекты и перспективы // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. – Витебск.- 2004. – С. 224-227.
10. Сидоренко Г.И. Ауторегуляция кровообращения и ее клиническое значение // Дисфункция эндотелия. – Витебск.- 2000. – С. 32-34.
11. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента // Витебск: ВГМУ, 1999. – 149с.
12. Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 1235–1241.
13. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2149-2155.
14. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111 – 1115.
15. Engelke K.A., Halliwill J.R., Proctor D.N. et al. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperaemia in human forearm // J. Appl. Physiol., 1996. – 81:1807-1814.
16. Goonasekera C.D., Rees D.D., Woolard P., Frend A., Shah V., Dillon M.J. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children adolescents // J. Hypertens. - 1997. – Vol. 15(8). – P. 901-909.
17. Holtz J. Peripheral Circulation: Fundamental Concepts, Comparative Aspects of Control in Specific Vascular Sections, and Lymph Flow // Comprehensive Human Physiology. - Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. - 1996. - Vol. 2. - P. 1865 - 1915.
18. Lekakis J.P., Papamichael C.M., Vemmos C.N. et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 541-546.
19. McVeigh G.E., Lemay L., Morgan D., Cohn J.N. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans // Am. J. Cardiol., 1996. – 78:668-672.
20. Meredith I.T., Currie K.E., Anderson T.J. et al. Postischemic vasodilatation in human forearm in dependent on endothelium-derived nitric oxide // Am. J. Physiol.- 1996.-270.- Pt2.- H1435-H1440.
21. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 129. – P. 111-118.
22. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., Epstein S.E. Abnormal endothelium – dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med.–1990. –Vol. 323. – P.22-27.
23. Schlaich M.P., John S., Langenfeld M.R.W. et al. Does Lipoprotein(a) Impair endothelial Function // J. Am.Coll. Cardiol.,1998.–Vol. 31.- P.359–365.
24. Sinoway L.I., Hendrickson C., Davidson W.R. et al. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilatation in human subjects // Circulat. Res. – 1989. – Vol. 64. – P.32-42.
25. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension // Hypertension, 1997. – Vol.29:Pt2.– P.274-279.
26. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol., 1997. – Vol. 20. – P.426-432.