

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ В СЕМЬЯХ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Марковнин В. Р.*,
Шиляев Р. Р., доктор медицинских наук

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

РЕЗЮМЕ Функция эндотелия у детей раннего возраста, имеющих семейный риск развития артериальной гипертензии, оценена посредством постановки окклюзионной пробы и измерения концентрации нитритов, нитратов и цитруллина в сыворотке крови. Установлено, что у обследованных детей, по сравнению с контролем, снижена концентрация нитритов, нитратов и цитруллина, замедлено достижение максимального уровня капиллярного кровотока после устранения окклюзии плечевой артерии, ускорено время полувосстановления кровотока, что указывает на меньшую способность к вазодилатации у детей с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети раннего возраста, функция эндотелия, оксид азота.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: markovnin@isma.ivanovo.ru

По данным обследования репрезентативной выборки (2006 г.), стандартизованная по возрасту распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России среди мужчин составляет 40,4%, среди женщин – 37,2% [2]. У детей АГ регистрируется в 4,814,3% случаев [1, 3], причем в половине из них имеет бессимптомное течение, что затрудняет ее выявление, а значит и своевременное лечение. Большинство исследователей признает наличие так называемого трекинга артериального давления (АД), т. е. сохранения его уровня при взрослении. У детей, имеющих АД выше среднего уровня, в дальнейшем оно остается повышенным в 33–42% случаев, а в 17–26% АГ носит прогрессирующий характер. Таким образом, у каждого третьего ребенка, имеющего подъемы АД, в последующем возможно формирование гипертонической болезни (ГБ).

Рассмотренные факты могут служить достаточно веским основанием для проведения ранней диагностики и первичной профилактики АГ посредством вмешательства в раннем возрасте [5], так как на начальных этапах становления болезни это

более эффективно, чем на стадии ее стабилизации и развития органических повреждений. Важно и то, что первичная профилактика АГ в детском возрасте в основном сводится к немедикаментозным мероприятиям, поэтому не только дает высокий лечебный эффект, но и позволяет сэкономить значительные средства.

Важную роль в генезе АГ играет вазодилатирующее звено системы регуляции тонуса сосудистого русла, в частности оксид азота. Доказано, что отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность с большой вероятностью переходит в наследственную предрасположенность. Неслучайно дети с избыточной массой тела, АГ, сахарным диабетом гораздо чаще рождаются именно в семьях с неблагоприятным анамнезом [8, 11], и, как правило, у них обнаруживается повышенный уровень маркеров эндотелиальной дисфункции [9, 10]. В то же время остается недостаточно изученным ряд вопросов, касающихся влияния семейной предрасположенности к формированию АГ у детей раннего возраста, что

Markovnin V. R., Shilyaev R. R.

ENDOTHELIUM FUNCTION EVALUATION IN INFANTS BORN IN FAMILIES WITH PREDISPOSITION TO ARTERIAL HYPERTENSION

ABSTRACT Endothelium function in infants with family risk of arterial hypertension development was evaluated by occlusion sample performing and measuring of nitrites, nitrates and citrulline concentration in blood serum. It was determined that the infants examined had decreased (in comparison with control group) concentration of nitrites, nitrates and citrulline, delayed reaching of capillary volume maximal level after removing of deep brachial artery occlusion, accelerated period of blood flow semirestoration. All these findings pointed to the less ability to vasodilatation in infants with many cardiovascular risk factors.

Key words: arterial hypertension, infants, endothelium function, NO.

связано с более низкой частотой встречаемости патологии у этой категории пациентов, а также с трудоемкостью проведения измерений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 90 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с диагнозом «острый простой бронхит», находившихся на лечении в кардиопульмонологическом отделении ГУЗ Ивановской области «Областная детская клиническая больница» в 2007–2009 гг. Все пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек. Основанием для включения ребенка в ту или иную группу был уровень АД матери, а также факты семейной истории, представляющие интерес с точки зрения частоты возникновения сердечно-сосудистой патологии. В 1-ю группу (контрольную) были включены 30 детей, родившихся от матерей с нормальным АД и с отсутствием факторов сердечно-сосудистого риска. 2-ю группу составили 30 детей, родившихся от матерей с нормальным АД, которые имели факторы сердечно-сосудистого риска, а также от матерей с нормальным высоким АД без факторов риска. В 3-ю группу вошли 30 детей, матери которых страдали АГ или имели нормальное высокое АД, сочетающееся с наличием факторов сердечно-сосудистого риска.

Каждому ребенку была выполнена окклюзионная проба с использованием компьютеризированного одноканального лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» – исполнение 1 (НПП «Лазма») по методике Н. К. Чемерис, Г. М. Пискуновой [4]. Определяли также суммарную концентрацию нитратов и нитритов в сыворотке крови спектрофотометрическим методом, основанным на восстановлении нитратов в нитриты и дальнейшего их окрашивания реактивом Грисса [6]. Устанавливали содержание цитруллина в плазме крови методом, основанным на реакции остатков цитруллина с диацетилмоноксимом в присутствии разбавленной серной кислоты и хлористого железа [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатель $M_{исх}$ позволяет оценить базовый уровень капиллярного кровотока верхней конечности

обследуемого и исходный баланс вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов (табл. 1). В ходе исследования было установлено, что у детей всех групп исходный уровень кровоснабжения тканей не выходил за границы нормальных значений и превышал соответствующий показатель практически здоровых взрослых [4] в 1,5–2 раза. Однако в контрольной группе $M_{исх}$ был достоверно выше, чем в остальных ($6,72 \pm 0,6$ против $4,77 \pm 0,35$ пф. ед. во 2-й группе и $4,73 \pm 0,44$ пф. ед. в 3-й группе, $p < 0,05$) (табл. 1), что свидетельствует о смещении баланса в сторону вазоконстрикторных факторов регуляции капиллярного кровотока у детей 2-й и 3-й групп и большей склонности к спазму по сравнению с детьми 1-й группы.

$M_{оккл}$ указывает на уровень кровотока в конечности при окклюзии. Измеряемое значение во всех случаях стремится к нулю и свидетельствует не столько о физиологических особенностях организма, сколько о правильности наложения манжеты и выполнения процедуры исследования. Достоверных различий в значении этого показателя у обследованных детей не выявлено (соответственно $1,06 \pm 0,13$; $1,02 \pm 0,14$ и $1,21 \pm 0,16$ пф. ед.).

Значение $PM_{макс}$ позволяет оценить максимальный уровень кровотока, достигнутый после устранения окклюзии. В 1-й группе он составил $27,21 \pm 4,93$ пф. ед., во 2-й – $32,59 \pm 3,18$ пф. ед., в 3-й – $25,01 \pm 2,02$ пф. ед. Достоверных различий между значениями разных групп не выявлено, что указывает на достаточный запас резервных возможностей организма для компенсации окклюзионной ишемии тканей и восстановления нормального кровотока у всех детей. Это подтверждает анализ показателя РК (резерв кровотока), представляющего собой отношение максимального уровня по отношению к исходному. В норме этот показатель должен составлять не менее 3. У обследованных детей он колеблется от $6,63 \pm 0,96$ в 3-й группе до $7,96 \pm 1,18$ во 2-й. Статистически значимых различий между группами также не выявлено.

Таким образом, у всех детей наблюдается хорошая способность организма адекватно устранять

Таблица 1. Показатели окклюзионной пробы, $M \pm m$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
$M_{исх}$, пф. ед.	$6,72 \pm 0,6$	$4,77 \pm 0,35$	$4,73 \pm 0,44$
$M_{оккл}$, пф. ед.	$1,06 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,14$	$1,21 \pm 0,16$
$PM_{макс}$, пф. ед.	$27,21 \pm 4,93$	$32,59 \pm 3,18$	$25,01 \pm 2,02$
РК	$6,65 \pm 2,48$	$7,96 \pm 1,18$	$6,63 \pm 0,96$
$T_{макс}$, с	$16,9 \pm 0,91$	$19,66 \pm 1,02$	$21,45 \pm 1,15$
$T_{1/2}$, с	$32,67 \pm 2,12$	$28,52 \pm 1,63$	$26,93 \pm 1,68$

последствия ишемии тканей гиперперфузией крови. Однако темпы наступления компенсации различны. При обработке данных окклюзионной пробы оценивают два временных показателя – $T_{\text{макс}}$ и $T_{1/2}$. Первый отражает время, потраченное на достижение $PM_{\text{макс}}$, а второй – на время полувосстановления кровотока после реактивной гиперемии. Между 1-й и 3-й группами имеются достоверные различия по этим показателям. Среднее $T_{\text{макс}}$ составило $16,9 \pm 0,91$ с в 1-й группе и лишь $21,45 \pm 1,15$ с – во 2-й ($p < 0,05$), что указывает на более медленную работу механизмов вазодилатации, хотя в итоге достаточный уровень кровотока все же достигается. Иначе ведет себя показатель $T_{1/2}$: в группах сравнения он меньше, чем в контрольной ($32,67 \pm 2,12$ с – в 3-й, $28,52 \pm 1,63$ с – во 2-й и только $26,93 \pm 1,68$ с – в 1-й), что свидетельствует о более быстрой нормализации кровотока и, возможно, с учетом вышеописанных данных и правил формирования групп, – об относительной склонности к спазму капилляров за счет повышенной активности симпатической нервной системы и к более быстрому истощению вазодилатирующих факторов.

Суммарное содержания нитратов и нитритов в сыворотке крови, а также концентрация цитруллина (табл. 2) позволяют косвенно судить о сте-

пени активности NO-синтазы эндотелия и уровне эндогенного NO. В обследованных группах выявлены некоторые различия этих показателей. Так, суммарное содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови детей 1-й группы составило $148,14 \pm 7,7$ мкмоль/л, что достоверно выше, чем у детей 3-й группы – $124,4 \pm 5,08$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Концентрация цитруллина оказалась достоверно выше также у детей 1-й группы – $3,6 \pm 0,36$ ммоль/л, но разница была статистически значимой уже с данными детей 2-й группы – $2,38 \pm 0,25$ ммоль/л. В совокупности эти маркеры функции эндотелия могут свидетельствовать о большей вазодилатирующей активности выстилки сосудов у детей контрольной группы.

ВЫВОДЫ

Маркеры, отражающие функциональное состояние эндотелия, указывают на меньшую способность к вазодилатации у детей с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска. Снижена концентрация нитритов, нитратов и цитруллина в сыворотке крови, замедлено достижение максимального уровня капиллярного кровотока после устранения окклюзии плечевой артерии, увеличено время полувосстановления кровотока.

Таблица 2. Концентрация нитратов, нитритов и цитруллина в сыворотке крови, $M \pm m$

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нитраты и нитриты, мкмоль/л	$148,14 \pm 7,7$	$132,95 \pm 4,75$	$124,4 \pm 5,08$
Цитруллин, ммоль/л	$3,6 \pm 0,36$	$2,38 \pm 0,25$	$2,82 \pm 0,28$

ЛИТЕРАТУРА

- Александров А. А., Розанов В. Б. Эпидемиология и профилактика артериального давления у детей и подростков // Рос. педиатрический журн. – 1998. – № 2. – С. 16–20.
- Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С. А. Шальнова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
- Белоконь Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1987.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – С. 131.
- Леонтьева И. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков: лекция // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. – М., 2000. – 64 с.
- A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K. M. Miranda [et al.] // Nitric oxide: biology and chemistry. – 2001. – Vol. 5. – P. 62–71.
- Colorimetric determination of Citrulline residues in proteins / Kiyoshi Sugawara [et al.] // Analyt. Biochem. – 1998. – № 265. – P. 92–96.
- Glowinska B., Urban M., Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease // Eur. J. Pediatr. – 2002. – № 161 (10). – P. 511–518.
- Selectins in the pathogenesis and diagnosis of early atherosclerotic changes in children and adolescents with risk factors (obesity, hypertension and diabetes) / B. Glowinska [et al.] // Przegl Lek. – 2004. – № 61 (9). – P. 935–939.
- Selected new atherosclerosis risk factors and markers of fibrinolysis in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes / B. Glowinska [et al.] // Przegl Lek. – 2003. – № 60 (1). – P. 12–17.
- Time-course of adiposity and fasting insulin from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study / A. A. Youssef [et al.] // Ann. Epidemiol. – 2002. – № 12(8). – P. 553–559.