

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н.А. Максимович, канд. мед. наук, доцент,
Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Обследовано 314 детей с вегетативной дисфункцией и 190 здоровых детей 10 – 16 лет, проживающих в Гродненской области (РБ). Методы исследования: клинический, реографический тест с реактивной гиперемией, манометрический, спектрофотометрический, агрегатометрический, статистический. У пациентов с расстройствами вегетативной нервной системы повышение артериального давления и усугубление клинических проявлений отмечаются при высоком уровнеотягощенности факторами риска, снижения эндотелий-зависимой вазодилатации, уровня ретинола, токоферола и стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови, повышения агрегационных свойств тромбоцитов. Предполагается, что дисфункция эндотелия вносит существенный вклад в развитие лабильной артериальной гипертензии у детей с расстройствами вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: дети, вегетативная дисфункция, эндотелиальная дисфункция.

Важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой является артериальная гипертензия (АГ), остающаяся главным фактором ишемической болезни сердца и инсультов, доля смертности от которых в структуре общей смертности превышает 50% [1, 2, 3]. Высокая популяционная частота, формирование и закрепление в семьях нездорового стереотипа жизни (гиподинамия, стрессы, курение, атерогенная направленность питания и т.д.), длительно (десятилетия) протекающие доклинические стадии атеросклероза свидетельствуют о том, что «истоки» АГ следует искать в детском возрасте [4].

Частота выявления АГ у детей, по данным некоторых авторов, колеблется от 4 % до 18 % [1], у 17-26% из них приобретает прогрессирующее течение [5]. В структуре АГ у детей выделяют повышение артериального давления (АД) – так называемое высокое нормальное АД или лабильная АГ у детей с вегетативной дисфункцией, которая в течение 1 года у 7% детей трансформируется в стабильную АГ [5,6, 7, 8].

Вегетативная дисфункция, или ВД, является наиболее частым вариантом сердечно-сосудистой патологии у детей. Частота ВД у детей составляет 35-50 % [6, 9, 10]. Согласно традиционным представлениям ВД является полиэтиологическим заболеванием с нарушениями в центральных звеньях нейроэндокринной регуляции тонуса сосудов [11].

Фундаментальные открытия конца XX века, расшифровавшие одно из звеньев патогенеза АГ, связаны с доказательством самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса [12, 13, 14]. За последние 25 лет установлено, что дисфункция эндотелия (ДЭ) – обязательное звено патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Сведения о роли ДЭ в патогенезе лабильной АГ у детей с ВД в доступной литературе отсутствуют. Не изучены характер морфофункциональных изменений эндотелия сосудов, состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса, продукции эндотелиального вазодилататора оксида азота, агрегационные свойства тромбоцитов в условиях отягощенности пациентов с ВД-факторами риска.

Цель работы - установить роль дисфункции эндотелия в формировании лабильной АГ у детей с вегетативными расстройствами, оценить состояние эндотелия сосудов, прооксидантно-антиоксидантного баланса и агрегационных свойств тромбоцитов у детей с вегетативной дисфункцией с высоким нормальным АД и с высоким уровнем атерогенных факторов риска.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические и инструментальные данные, использованные в работе, а также материал для лабораторного исследования пациентов с вегетативной дисфункцией и здоровых детей получены на клинической базе кафедры педиатрии №2 в учреждении здравоохранения «Детская областная клиническая больница» г. Гродно, РБ. Общее число обследованных – 514 человек в возрасте 10 – 16 лет, из них с вегетативной дисфункцией – 314 пациентов (n=324) и 190 здоровых детей (контрольная группа, n=190) с равными долями лиц женского и мужского пола. При формировании групп из числа кандидатов исключались лица, у которых в ходе обследования диагностировались острые заболевания либо выявлялось обострение хронической патологии. Дети основной группы были разделены на 3 варианта подгрупп, а контрольной – на 1 вариант подгрупп. *Первый вариант подгрупп* формировался по результатам оценки уровня отягощенности факторами риска из когорты детей основной и контрольной групп: четыре основные (0_о, 1_о, 2_о, 3_о) и четыре контрольные (0_к, 1_к, 2_к, 3_к) подгруппы, соответственно: без отягощенности факторами риска (0_о подгруппа, n=20; 0_к подгруппа, n=38), с низким уровнем факторов риска – 1-2 фактора риска (1_о подгруппа, n=107; 1_к подгруппа, n=85), со средним уровнем факторов риска – 3-4 фактора риска (2_о подгруппа, n=82; 2_к подгруппа, n=56) и с высоким уровнем факторов риска – 5-6 факторов риска (3_о подгруппа, n=115; 3_к подгруппа, n=11). Обоснованию патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии лабильной АГ у детей с вегетативной дисфункцией подчинено выделение из основной группы *второго варианта подгрупп*. По уровню артериального давления из когорты пациентов основной группы сформированы подгруппы детей с лабильной АГ или с высоким нормальным АД (подгруппа 1, n=178), с нормотензией или с нормальным АД (подгруппа 2, n=50) и с низким нормальным АД (подгруппа 3, n=96). У части детей с высоким нормальным АД (подгруппа 1 – пациенты с ВД, n = 10) и с нормальным АД (подгруппа 2 – здоровые дети, n = 10) и высоким уровнем факторов риска изучены показатели оксидативного стресса, десквамации эндотелия, NO-синтазной активности эндотелия и агрегационных свойств.

У всех пациентов с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, анализа медицинской документации, опросника А.М. Вейна, объективных и инструментальных данных у всех здоровых детей и пациентов подтверждался или исключался диагноз вегетативной дисфункции [6, 10, 11]. Осуществлены исследования уровня АД методом Короткова, показателей центральной и периферической гемодинамики (реоанализатор 5А-01, Украина; «Импекард-3 Сигма», Республика Беларусь); проведена электрокардиография (“Shiller AT-104 PC”, Швейцария) и доплерометрия сердца (EUB-315 “Hitachi”, Япония), изучена вариабельность сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (Поли-Спектр-8, Россия). Диагностика повышенного и пониженного АД проводилась по процентильным сеткам в соответствии с возрастом, полом и ростом ребенка. Уровень АД у детей, равный 10-й – 90-й процентилям,

трактовали как нормальный (НАД), между 90-й и 95-й процентилями – как предгипертензия или высокое нормальное АД (ВНАД), а между 10-й и 5-й процентилями как предгипотензия или низкое нормальное АД (ННАД). Уровень АД у детей, ниже 5-й процентиля, считали признаком артериальной гипотензии, а выше 95-й – АГ [5, 8, 16]. С целью оценки состояния NO-синтазной активности эндотелия сосудов у всех пациентов и здоровых детей методом реографии с использованием теста с реактивной гиперемией изучена эндотелийзависимая вазодилатация (ЭВД) по максимальному приросту пульсового кровотока (ПК_{макс}) в предплечье в течение первых 2 минут восстановления кровотока после 4-минутной компрессии плечевой артерии [16, 17]. Определение NO-продуцирующих свойств эндотелия оценено по уровню стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) в плазме крови [18] и подсчета циркулирующих эндотелиальных клеток – ЦЭК [19]. Определение степени агрегации тромбоцитов осуществляли на автоматическом компьютерном анализаторе агрегации тромбоцитов (АР 21103АО "Солар", Республика Беларусь) [20]. Осуществляли определение концентрации продуктов перекисного окисления липидов - диеновых конъюгатов и оснований Шиффа и факторов антиоксидантной защиты - ретинола и -токоферола в плазме крови на спектрофлуориметре "F-4010" фирмы "Hitachi" [21].

У каждого обследуемого ребенка изучено наличие шести основных факторов риска, уровень которых оценивали в 1 условную единицу:

1) атерогенная наследственность – при наличии хотя бы у одного из кровных родственников ребенка в одном из 3 поколений доказанных случаев первичной АГ, ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта в 55 лет или ранее;

2) риск повышения АД – если у обследуемого был зарегистрирован хотя бы 1 эпизод высокого нормального АД;

3) курение – при выкуривании пассивно и/или активно 1 и более сигарет в неделю;

4) малоподвижный образ жизни (гиподинамия) – физические нагрузки умеренной интенсивности составляли менее 30 минут в день, менее 4 дней в неделю, а гиподинамия – более 2 часов в день, большее число дней в неделю;

5) атерогенный тип питания – если ребенок 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 и/или меньшее число дней в неделю употреблял растительные жиры и свежие фрукты, а также ребенок имел избыточную массу тела или ожирение и/или пограничный (высокий) уровень общего холестерина;

6) стрессогенный образ жизни – наличие частых (не менее 4 дней в неделю) конфликтных ситуаций в семье и в школе [4, 8, 16, 22]. Уровень факторов риска (ФР), равный 1-2 условным единицам, считали низким, 3-4 условным единицам – средним, а 5-6 – высоким.

Для статистической обработки данных использовался программный продукт STATISTICA 6.0. и, в частности, методы параметрической и непараметрической статистики (критерии U – Манна-Уитни, T – Вилкоксона, ² – Пирсона, двухсторонний точный критерий Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При объединении детей основной и контрольной групп в подгруппы по уровню отягощенности ФР установлено, что значения ПК_{макс} у детей в 0_о-й [20 (16–24)] % и в 0_к-й [21 (19–24)] % подгруппах не отличались (p>0,05); в 1_о-й подгруппе его значение было меньше [16 (14–18)] %, чем в 1_к-й [20 (18–23)] % (p=0,001); во 2_о-й – меньше [14 (10–17)] %, чем во

2_к-й [17 (15–20)] % (p<0,001), а в 3_о-й [8 (7–10)] % – меньше, чем в 3_к-й [13 (12–15)] % (p<0,001) подгруппе (рисунок 1).

По мере увеличения отягощенности факторами риска ЭЗВД у детей с ВД снижается в большей степени, чем у здоровых детей (U, p=0,001). Только у пациентов с вегетативными расстройствами с высоким уровнем факторов риска наблюдали патологическое снижение ЭЗВД или развитие дисфункции эндотелия.

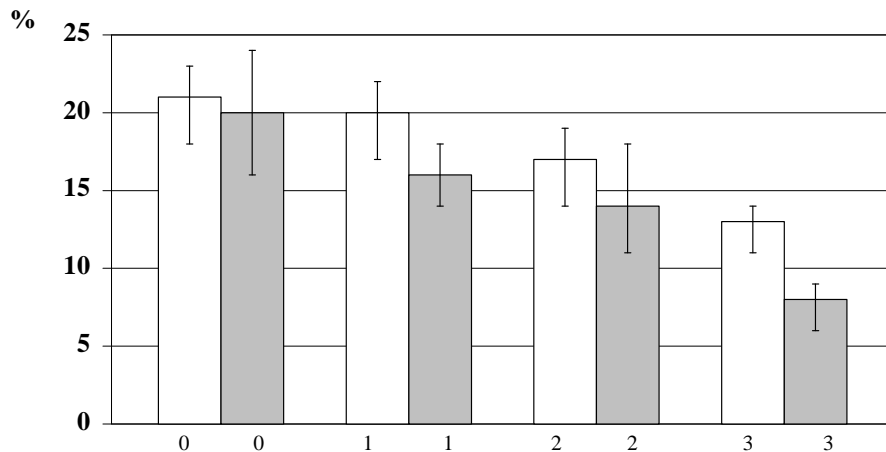


Рисунок 1 – $ПК_{\text{макс}}$ у детей с различным уровнем факторов риска
Примечание. Данные представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя; (25–75) – интерквартильный размах показателя; ФР – факторы риска; НУФР – низкий, СУФР – средний и ВУФР – высокий уровни ФР

При выполнении теста с реактивной гиперемией значение $ПК_{\text{макс}}$ у детей с ВН АД (1-я подгруппа) составило 9 (8–14) %, что ниже, чем у детей с НАД (2-я подгруппа) – 16 (14–20) % (p=0,0001), с ННАД (3-я подгруппа) – 16 (14–18) % (p=0,0001), а также в контрольной группе – 19 (16–22) % (p=0,0001), рисунок 2.

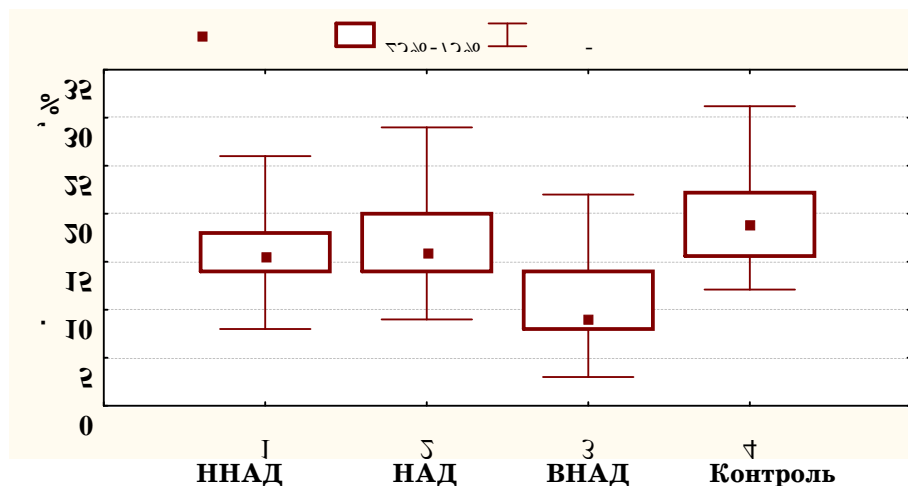


Рисунок 2 – $ПК_{\text{макс}}$ у детей с вегетативной дисфункцией с различным уровнем артериального давления.
Примечание. ННАД – низкое нормальное, НАД – нормальное и ВНАД – высокое нормальное артериальное давление

У детей с высоким нормальным АД (по сравнению с пациентами с ННАД и НАД) наблюдались более высокая частота цефалгий ($p < 0,001$), кардиалгий ($p = 0,004$), а также их сочетания ($p < 0,001$).

У детей с ВНАД (по сравнению с детьми с ННАД и НАД соответственно) наблюдали более высокую распространенность: наследственной отягощенности по атерогенным заболеваниям ($\chi^2 = 34,25$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 16,96$, $p < 0,001$); пассивного и активного курения ($\chi^2 = 10,48$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 25,32$, $p < 0,001$); малоподвижного образа жизни ($\chi^2 = 6,79$, $p = 0,009$ и $\chi^2 = 17,10$, $p < 0,001$); атерогенного питания ($\chi^2 = 19,91$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 21,16$, $p < 0,001$) и стрессов ($\chi^2 = 13,49$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 9,51$, $p = 0,002$).

В итоге, лабильная АГ у большинства пациентов (64%) формировалась только при высоком уровне факторов риска (5,5 усл. ед.) на фоне сочетания ВД и ЭД и реже (36%, $p < 0,001$) – на фоне изолированной ВД и низкого уровня факторов риска (1,9 усл. ед., $p < 0,001$).

У пациентов с ВД и ЭД с высокой отягощенностью ФР и с ВНАД, по сравнению со здоровыми детьми с высоким уровнем ФР, наблюдали снижение в крови уровня стабильных метаболитов NO ($p < 0,001$) и увеличение степени агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), степени агрегации тромбоцитов (САТ) у пациентов с вегетативной дисфункцией (ВД) с высоким уровнем факторов риска (ВУФР) и с высоким нормальным АД (ВНАД)

Подгруппа	Показатель		
	NO _x (μM)	ЦЭК (в100 μl)	САТ (%)
Здоровые дети (n = 10)	27,9 (24,4–30,5)	5,0 (4–7)	46,0 (41–49)
Пациенты с ВД с ВУФР и ВНАД (n = 10)	12,3 (8,3–14,5) ***	5,0 (4,0–6,0)	66,0 (63,0–68,0) ***

*Примечание. Данные представлены в виде Me (25-75), где Me - медиана показателя; (25-75) – интерквартильный размах показателя; *** - различия показателей в опытной и контрольной подгруппах с одинаковым уровнем ФР с вероятностью ошибки $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно для критерия Манна-Уитни*

У пациентов с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией с высокой отягощенностью факторами риска и высоким нормальным АД наблюдали снижение в плазме крови уровня -токоферола ($p < 0,001$), ретинола ($p < 0,001$) и увеличение степени агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), ретинола и α-токоферола в плазме крови у пациентов с вегетативной дисфункцией (ВД) с высоким уровнем факторов риска (ВУФР) и высоким нормальным АД (ВНАД)

Подгруппа	Показатель			
	ДК (нМ)	ОШ (нМ)	Ретинол (μM)	α-токоферол (μM)
Здоровые дети (n = 10)	1,4 (1,3–1,6)	134,0 (122–142)	1,8 (1,4– 2,2)	21,9 (17,6–24,7)
Пациенты с ВД с ВУФР и с ВНАД (n = 10)	1,5 (1,2–1,8)	151,5 (121–174)	1,4 (1,3-1,5) ** °	15,1 (13,3–19,8) * # # # °°

Примечания те же, что и в таблице 1

Содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, основания Шиффа) и циркулирующих эндотелиальных клеток, по сравнению с их уровнем у здоровых детей, не изменялось ($p > 0,05$).

Снижение у данной категории пациентов содержания в крови естественных антиоксидантов свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных процессов (табл.2).

ВЫВОДЫ

1. Возникновение дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами обусловлено действием факторов атерогенного риска.

2. В условиях сочетанного действия на организм ребенка с вегетативной дисфункцией пяти-шести факторов риска на фоне снижения антиоксидантной защиты приводит к дисфункции эндотелия, проявляющейся снижением уровня стабильных метаболитов оксида азота, ингибированием NO-синтазной активности эндотелия, повышением агрегации тромбоцитов, способствуя формированию высокого нормального АД и усугублению клинических проявлений заболевания.

3. Высокий уровень факторов риска у пациентов с вегетативной дисфункцией приводит к формированию дисфункции эндотелия, способствует вазоконстрикции и вносит вклад в патогенез лабильной артериальной гипертензии.

SUMMARY

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AS PATHOGENETIC FACTOR OF LABILE ARTERIAL HYPERTENSION AT CHILDREN WITH VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM DISTURBANCES

*N.A. Maksimovich,
Grodno State Medical University, Belarus,*

It was examined 314 children with vegetative dysfunction and 190 healthy children 10 - 16 years, living in Grodno region (Belarus). Methods of study: clinical, reographically test with reactive hyperemia, manometric, spectrophotometric, agregatometric, statistical. At patients with disturbances of the vegetative nervous system increasing of arterial pressure and aggravating the clinical manifestations is noted at the high level of the hereditary risk factors, reducing an endothelium-dependent vasodilation, decreasing of the level of retinol, tocoferol and stable metabolites of nitric oxide in the plasma of blood, raising of the plattelets aggregation.

It was expected that endothelium dysfunction is the important factor of the development an arterial hepertension at the children with disturbances of the nervous system.

Key words: *children, vegetative dysfunction, endothelial dysfunction.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей / А.А. Александров, В.Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16–20.
2. Мрочек А.Г. Итоги работы кардиологической службы Республики Беларусь в 2009 году и задачи на 2010 год / А.Г. Мрочек, С.А. Дубень, Ф.Ф. Ермолкевич // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 2 (9). – С. 3–15.
3. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы/ Р.Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 22–24.
4. Денисова Д.В. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д.В. Денисова, Л.Г. Завьялова // Бюллетень СО РАМН.– 2006. – №4 (122). – С. 23–34.
5. Коровина Н.А. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра / Н.А. Коровина, О.А. Кузнецова, Т.М. Творогова // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 1–9.
6. Беляева Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева. – Минск: Белорусская наука, 2006. – 162 с.
7. Сидоренко Г.И. Прегипертония (перспективы исследований) / Г.И. Сидоренко // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 2 (03). – С. 69–75.

8. A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*. - 2007. - № 116. - P. 344-357.
9. Аникин В.В. Нейроциркуляторная дистония у подростков / В.В. Аникин, А.А. Курочкин, С.М. Кушнир // Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: материалы 2-й Рос. научно-практ. конф. - М., 1997. - С. 102.
10. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей в 2 т. - М., 1987. -Т. 1. - 448 с.
11. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. - М., 1998. - 412 с.
12. Ignarro L.J. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular System: An overview / L.J. Ignarro, G. Cirino // *Cardiovasc. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 876-884.
13. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.
14. Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling / F. Murad // *Biosci Rep.* - 1999. - V. 19(3). - P. 133-154.
15. Затеищикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А.А. Затеищикова, Д.А. Затеищиков // *Кардиология*. - 1998. - № 9. - С. 68-80.
16. Максимович Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович - Гродно: ГрГМУ, 2010. - 212 с.
17. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
18. Granger D. N., Kubes P. Nitric oxide as antiinflammatory agent / D. N. Granger, P. Kubes // *Methods in Enzymology*. - 1996. - V. 269. - P. 434-442.
19. Власов Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органической постшемической реперфузии / Т.Д. Власов // Сб. науч. трудов «Патофизиология микроциркуляции и гемостаза». - Санкт-Петербург, 1998. - С. 90-106.
20. Самаль А.Б. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. - Мн.: Университетское. -1990. - 103 с.
21. Rice-Evans C.A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.C.R Symons // Elsevier.-1991. -P. 291.
22. Celermajer D.S. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood / D.S. Celermajer, G.J. Ayer // *Heart*. - 2006. - Vol. 92. - P.1701-1706.

Поступила в редакцию 30 ноября 2010 г.