

Роль эндотелия в гемодинамических реакциях на ортостаз и физическую нагрузку у детей и подростков с высоким нормальным артериальным давлением

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»**,
*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»***

Показано, что у большинства (64%) больных с вегетативной дисфункцией с высоким нормальным давлением (ВНАД) имеет место патологически низкий уровень эндотелий зависимой дилатации периферических сосудов. Высокий уровень отягощенности факторами риска атеросклероза является причиной формирования у большинства больных с ВНАД дисфункции эндотелия.

В условиях ортостаза у больных с ВНАД компенсация повышения сосудистого тонуса на периферии осуществляется путем формирования у всех больных гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности и у большинства больных (80,3%) - гиперсимпатикотонического или избыточного вегетативного обеспечения. Достижение адекватных энергозатратам параметров перфузии тканей при физической нагрузке обеспечивалось гипертоническим типом изменения АД с замедленным его восстановлением в постнагрузочный период.

Проведенными исследованиями доказана роль эндотелия в формировании интегративных гемодинамических реакций на ортостаз и физическую нагрузку у детей и подростков с вегетативной дисфункцией, имеющих ВНАД и высокого уровня факторов риска атеросклероза.

Введение. Распространенность вегетативной дисфункции (ВД) с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы в популяции детей и подростков не имеет тенденции к снижению [4] и составляет от 20% до 30% [1, 2], выступая фактором риска или предиктором артериальной гипертензии [1, 3]. Имеются работы о высокой степени трансформации ВД (до 50% случаев) в атерогенные заболевания у взрослых [6, 8], однако механизмы данной трансформации не выяснены.

Известно, что данное заболевание у детей и подростков характеризуется многочисленными симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы («перебои», «колющие боли» и «неприятные» ощущения в области сердца, головные боли, головокружения, обморочные состояния и т. д.). У большинства детей и подростков с ВД отмечается наличие повышенного или сниженного артериального давления (АД), нарушения хронотропной функции сердца, в виде тахи- и брадиаритмии и нарушений проводимости. Манифестация и усугубление многих клинических проявлений вегетативных расстройств (обморочные состояния, головные боли и др.) наблюдается в условиях ортостаза или физической активности.

При дифференциальной диагностике органических и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с ВД широкое распространение получило изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР), артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в условиях

проведения функциональных проб с ортостазом и дозированной физической нагрузкой [2].

Использование функциональных проб позволило раскрыть роль вегетативной нервной системы в дизрегуляции тонуса сосудов и в клинической манифестации вегетативных расстройств [9]. Доказана роль вегетативной нервной системы в нарушении регуляции тонуса сосудов у детей и подростков с ВД в условиях ортостаза и физической активности, в формировании патологических типов исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности (ВР), вегетативного обеспечения (ВО), в формировании клинических признаков вегетативных расстройств [2], а также описаны способы диагностики и коррекции ортостатической и постнагрузочной дизрегуляции сосудистого тонуса [2].

Диагностически значимым у детей и подростков при ВД является выявление патологических типов ВО, проявляющихся высоким нормальным АД (ВНАД) или низким нормальным АД (ННАД) в условиях ортостаза и физической нагрузки. Несмотря на имеющиеся успехи в разработке диагностического алгоритма и тактики лечения ВД у детей и подростков, до настоящего времени не раскрыты многие механизмы развития заболевания, что ограничивает возможности разработки эффективных способов их патогенетической коррекции.

Перспектива решения данного вопроса появилась после открытия роли оксида азота (NO) эндотелиального происхождения в механизмах местной ауторегуляции кровообращения [7] и разработки унифицированной методики оценки роли NO в обеспечении перфузии тканей путем использования функционального теста с реактивной гиперемией [5]. Согласно данным литературы нарушение местных механизмов регуляции тонуса сосудов и микроциркуляции может быть обусловлено дисфункцией эндотелия (ДЭ), основным признаком которой является снижение продукции NO, как важнейшего вазодилататора [2].

Показано, что диагностируемая у многих больных кардиологического профиля ДЭ является результатом действия на организм факторов риска (ФР), а также атерогенного поражения сосудов [6]. Несмотря на клиническую и социальную значимость ВД с ВНАД, многие аспекты патогенеза дизрегуляции тонуса сосудов у детей и подростков с ВД практически не изучены. Отсутствуют сведения о последствиях сниженной продукции NO в эндотелии в реализации адаптационных интегральных реакций центральной и периферической гемодинамики у больных с ВД в условиях функциональных нагрузок.

Целью работы является оценка патогенетической роли сниженных вазодилатационных свойств эндотелия в формировании интегративных гемодинамических реакций на ортостаз и физическую нагрузку у детей и подростков с вегетативной дисфункцией, имеющих высокое нормальное артериальное давление и высокий уровень факторов риска атеросклероза.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены у 514 детей и подростков обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей и подростков. В основную опытную группу вошли 324 ребенка и подростка с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех детей и подростков была осуществлена оценка физического развития, а у больных с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и

лабораторное обследование. Исследуемые группы больных детей и подростков (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массовым показателям ($p > 0,05$). Все подгруппы больных и группа здоровых детей и подростков не различались по полу, возрасту и росту ($p > 0,05$).

У всех детей и подростков осуществлена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза и изучено состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов методом реовазографии (реоанализатор 5А-05, Украина). Оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике. В качестве основных ФР ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса [6]. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем». Благодаря данному подходу установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от «0» до «6» условных единиц). Уровень отягощенности 5-6 ФР считали высоким.

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей и подростков осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией и пробы с нитроглицерином (0,01 мг/кг) путем исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста (Δ ПК_{макс.}) на реоанализаторе [5, 9]. Увеличение Δ ПК_{макс} в тесте с реактивной гиперемией менее, чем на 10%, трактовали как снижение эндотелий зависимой активности сосудистого эндотелия, а увеличение Δ ПК_{макс} не менее, чем на 19%, после приема нитроглицерина – как отсутствие нарушений эндотелий независимой вазодилатации. Результаты теста с реактивной гиперемией отражают состояние эндотелий зависимой вазодилатации при условии отсутствия изменений эндотелий независимой вазодилатации.

По уровню АД из пациентов опытной группы были сформированы подгруппы детей и подростков с высоким нормальным АД (ВНАД) - подгруппа 1 (n=178), с нормальным АД (НАД) - подгруппа 2 (n=50) и с низким нормальным АД (ННАД) - подгруппа 3 (n=96).

Диагностика повышенного и пониженного артериального давления проводилась общепринятым методом по процентильным сеткам четвертого раппорта в соответствии с возрастом, полом и ростом пациента [11].

Оценка ИВТ в покое и ВР на ортостаз осуществлена по стандартной методике методом кардиоинтервалографии [8]. Тип ИВТ сосудов в покое оценивали как ваготонический, нормотонический и симпатикоастенический.

ВО гемодинамики в условиях ортостаза оценивали путем анализа изменения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при выполнении клино-ортостатической пробы (КОП) в варианте F. Schellong или пробы Мартина. По направленности изменений АД и ЧСС ВО ортостаза определяли как достаточное (нормальное), недостаточное (асимпатикотоническое или ваготоническое) и избыточное (симпатикотоническое), а также выделяли пять вариантов ВО: гиперсимпатикотонический, гипердиастолический, асимпатикотонический, астеносимпатический и симпатостенический [2].

Методика выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) № 6 в модификации Н.А. Шалкова [2] была следующей. После измерения ЧСС и АД

обследуемый, находившийся в горизонтальном положении в течение 10-15ДФН в модификации нгового минут, принимал вертикальное положение и выполнял 20 глубоких приседаний за 30 секунд. После быстрого перехода в горизонтальное положение у пациента синхронно измеряли АД и ЧСС через 1, 3, 5 и 10 минут. По характеру изменения показателей устанавливали гипотонический, нормотонический и гипертонический типы ответа на физическую нагрузку, а также замедленный (позже 5 минут) тип восстановления показателей гемодинамики после физической нагрузки. У всех детей и подростков оценивали наличие клинических признаков ухудшения самочувствия (кардиалгии и т.д.).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни и корреляционного анализа по Спирману при уровне значимости $p < 0,05$ и представлены в виде среднего квадратичного отклонения ($M \pm STD$).

Полученные результаты и их обсуждение

При выполнении теста с реактивной гиперемией степень ΔPK_{max} в предплечье детей и подростков с ВНАД составила $10,5 \pm 4,04\%$, что ниже, чем в подгруппах больных с ННАД – $15,4 \pm 3,83\%$ ($p < 0,001$) и с НАД - $16,2 \pm 5,55\%$ ($p < 0,001$), а также в контрольной группе ($19,1 \pm 4,06\%$, $p < 0,001$) (рисунок 1). У детей и подростков с ВД, имеющих ННАД и НАД ΔPK_{max} в предплечье был более высоким, чем при ВНАД ($p < 0,05$) и более низкими ($p < 0,001$), чем у здоровых детей и подростков. После приема нитроглицерина ПК во всех подгруппах здоровых и больных детей на 3-й и 6-й минутах увеличился и его прирост соответствовал норме (более 19%). Исходя из полученных результатов, у детей и подростков с ВНАД имеет место пред-ДЭ или предпатологическое снижение эндотелий зависимой дилатации сосудов. Между подгруппами с ННАД и с НАД различий в эндотелий зависимой дилатации не было выявлено ($p > 0,05$) и она оставалась в пределах нормы, но ниже, чем в группе здоровых детей и подростков ($p < 0,001$).

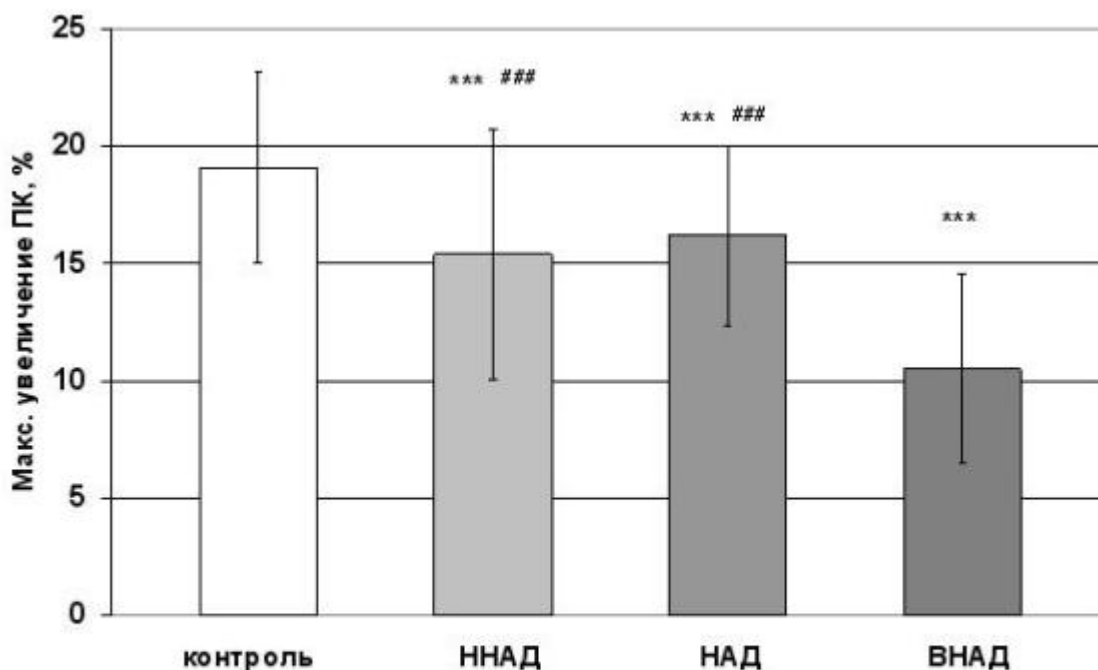


Рисунок 1 - Максимальный прирост пульсового кровотока ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$) в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у детей и подростков с вегетативной дисфункцией (ВД) и с различным уровнем АД

Примечания:

группа здоровых (контроль) и подгруппы больных с ВД детей и подростков с нормальным АД (НАД), низким нормальным АД (ННАД) и высоким нормальным АД (ВНАД);

*, **, *** - статистические различия показателя между контрольной группой и подгруппами детей и подростков с НАД, ННАД и ВНАД с вероятностью ошибки $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно;

#, ##, ### - статистические различия показателя в подгруппе больных с ВНАД с подгруппами больных с НАД, ННАД с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

При исследовании уровня отягощенности ФР больных всех трех подгрупп установлено, что при ВНАД подавляющее большинство детей и подростков имеют высокий уровень ФР (57%), при ННАД – низкий (57%) и средний (32%), при НАД – большинство больных не имеют ФР (38%) или имеют средний (34%) и низкий (20%) уровни отягощенности ФР.

Таким образом, суммарный уровень отягощенности ФР у детей и подростков с ВНАД, имеющих функциональные признаки пред-ДЭ, оказался наиболее высоким и составил 4,2 усл.ед. По сравнению с данной подгруппой у больных с ННАД степень отягощенности ФР составила 2,3 усл.ед., ($p < 0,001$), с НАД – 1,9 усл.ед. ($p < 0,001$), а у здоровых детей и подростков - 2,0 усл.ед. ($p < 0,001$).

Около 3/4 детей и подростков с ВНАД вели малоподвижный образ жизни, имели атерогенное питание, избыточные стрессогенные нагрузки, а около 2/3 - активно курили либо подвергались пассивному курению и имели отягощенную наследственность по атерогенным заболеваниям. В подгруппе больных с ННАД

наследственная отягощенность по атерогенным заболеваниям наблюдалась у 1/3 обследованных, почти половина детей и подростков имели атерогенное питание, вели стрессогенный образ жизни и подвергалось воздействию табачного дыма, а около 2/3 - вели малоподвижный образ жизни. Среди больных с НАД четвертая часть детей и подростков курили у третьей части больных преобладали атерогенное питание и отягощенная наследственность, а половина больных детей и подростков подвергалась частым стрессам и вела малоподвижный образ жизни.

При изучении в покое характера изменения интегрального показателя КИГ индекса напряжения (ИН-1), отражающего характер вегетативной регуляции синусового узла у больных с ВД, наиболее высокие его значения выявлены у больных с ВНАД ($117 \pm 30,4$ усл.ед.), в то время как у здоровых детей и подростков величина его составила $76 \pm 41,5$ усл. ед. ($p < 0,001$); у больных с НАД - $70 \pm 58,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), а с ННАД он был наиболее низким ($15 \pm 6,0$ усл. ед., $p < 0,001$). Следовательно, индекс напряжения в покое в подгруппе больных с ВНАД носит симпатикотоническую направленность, с НАД и в группе здоровых детей и подростков - нормотоническую, а в подгруппе больных с ННАД - ваготоническую направленность.

Индивидуальный анализ изменения индекса напряжения показал, что 100% больных с ВНАД имеют симпатикотонический, а с ННАД – ваготонический тип ИВТ. Ни у кого из больных с НАД не наблюдалась исходная нормотония, у 52,8% больных выявлена исходная симпатикотония, а у 47,2% пациентов - исходная ваготония. У здоровых детей и подростков преобладал нормотонический тип ИВТ (69,5%), исходная симпатикотония выявлена у 23,1% больных, а исходная ваготония – у 7,4% обследованных (рисунок 2).

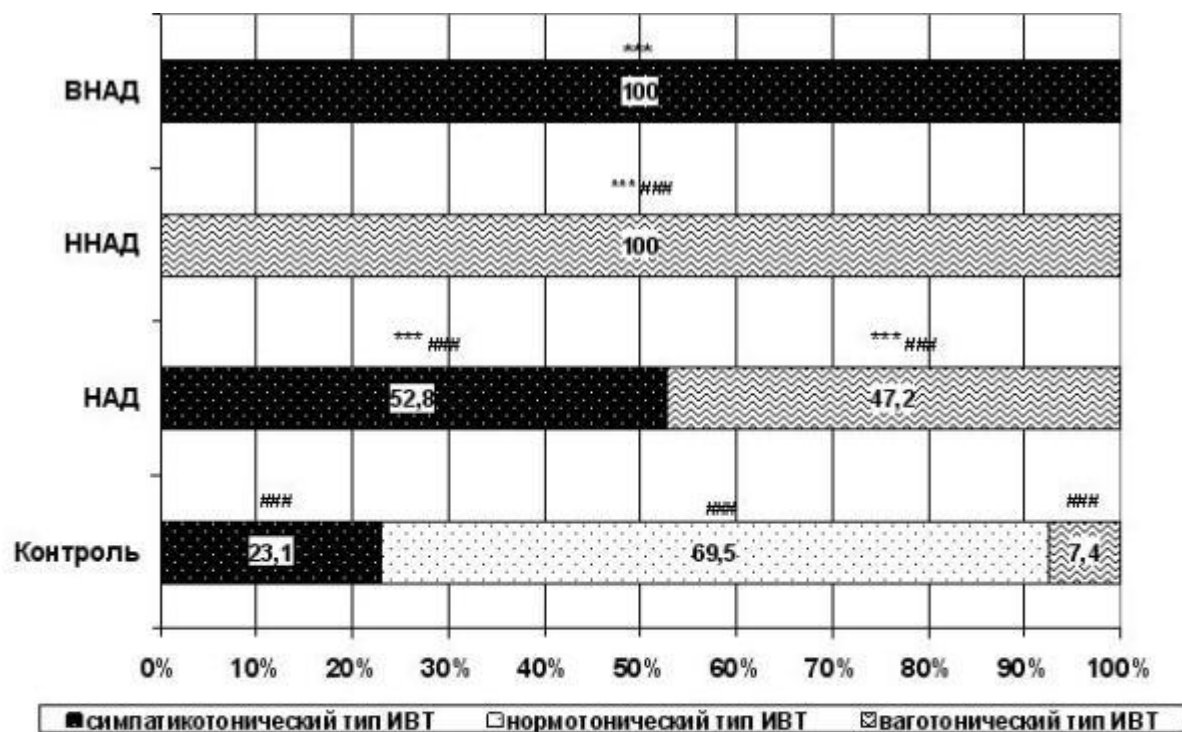


Рисунок 2 – Типы исходного вегетативного тонуса (ИВТ) по данным кардиоинтервалографии у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и с различным уровнем АД

Примечания: см. рисунок 1

Анализ динамики индекса напряжения Р.М. Баевского (ИН-2) в условиях ортостаза позволил оценить направленность вегетативной регуляции сосудистого тонуса и тип ВР у здоровых и больных ВД детей и подростков. Наиболее высокие значения ИН-2 наблюдались в подгруппе больных с ВНАД (2,4 усл. ед.), а более низкие – с НАД (1,9 усл. ед., $p < 0,05$), с ННАД (0,6 усл. ед., $p < 0,001$) и в группе здоровых детей и подростков – 1,6 усл. ед. ($p < 0,01$). В итоге, общая направленность регуляции сосудистого тонуса по индексу Р.М. Баевского у больных с ВНАД и НАД в условиях ортостаза носила гиперсимпатикотонический, с ННАД – асимпатикотонический, а у здоровых детей и подростков - симпатикотонический (нормотонический) характер.

Индивидуальный характер ВР у обследованных отображен на рисунке 3.

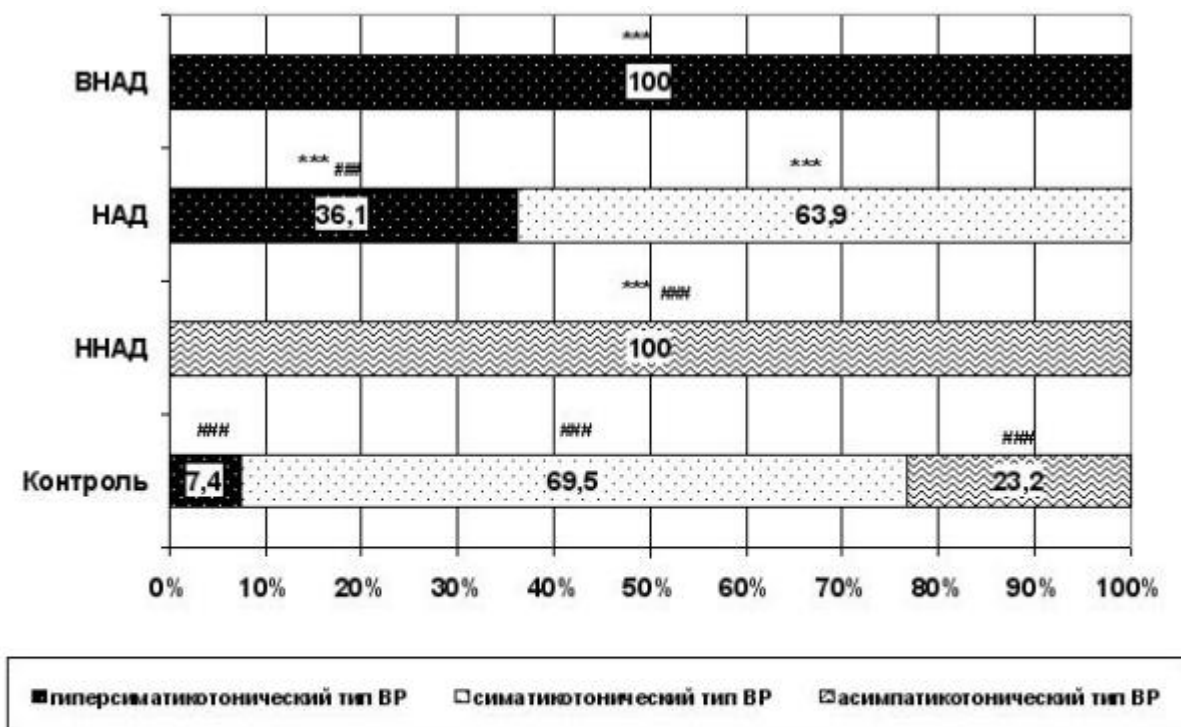


Рисунок 3 - Типы вегетативной реактивности (ВР) по данным кардиоинтервалографии в условиях ортостаза у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и различным уровнем АД

Примечания: смотри рисунок 1.

У больных ВД с ННАД исходная ваготония в условиях ортостаза сохранилась, вследствие чего у 100% детей и подростков отмечался асимпатикотонический тип ВР. У детей и подростков ВД с НАД преобладающие в покое симпатикотония и ваготония трансформировались в условиях ортостаза у 63,9% больных в симпатикотоническую ВР, а у 36,1% больных - в гиперсимпатикотоническую ВР. У больных ВД с ВНАД исходная симпатикотония при ортостазе трансформировалась в гиперсимпатикотоническую ВР у 100% детей и подростков. В контрольной группе у 69,5% детей и подростков наблюдался симпатикотонический или нормотонический тип ВР, у 23,2% – асимпатикотонический и у 7,4% - гиперсимпатикотонический тип ВР.

Манифестация гиперсимпатикотонического типа ВР у больных с ВНАД ассоциировалась с Δ ПК_{макс.} ($r=-0,67$, $p<0,001$) и с уровнем ФР ($r=0,68$, $p<0,001$).

Анализ уровня ЧСС и АД при выполнении КОП позволил установить, что у большинства больных с ВНАД имеет место гиперсимпатикотоническое или избыточное (80,3%), а у одной пятой (19,7%) - недостаточное (асимпатикотоническое) ВО ортостаза. У всех больных с ННАД (100%) наблюдалось недостаточное ВО. У 46% больных с НАД выявлено недостаточное, а у 54% больных - избыточное ВО ортостаза (рисунок 4).

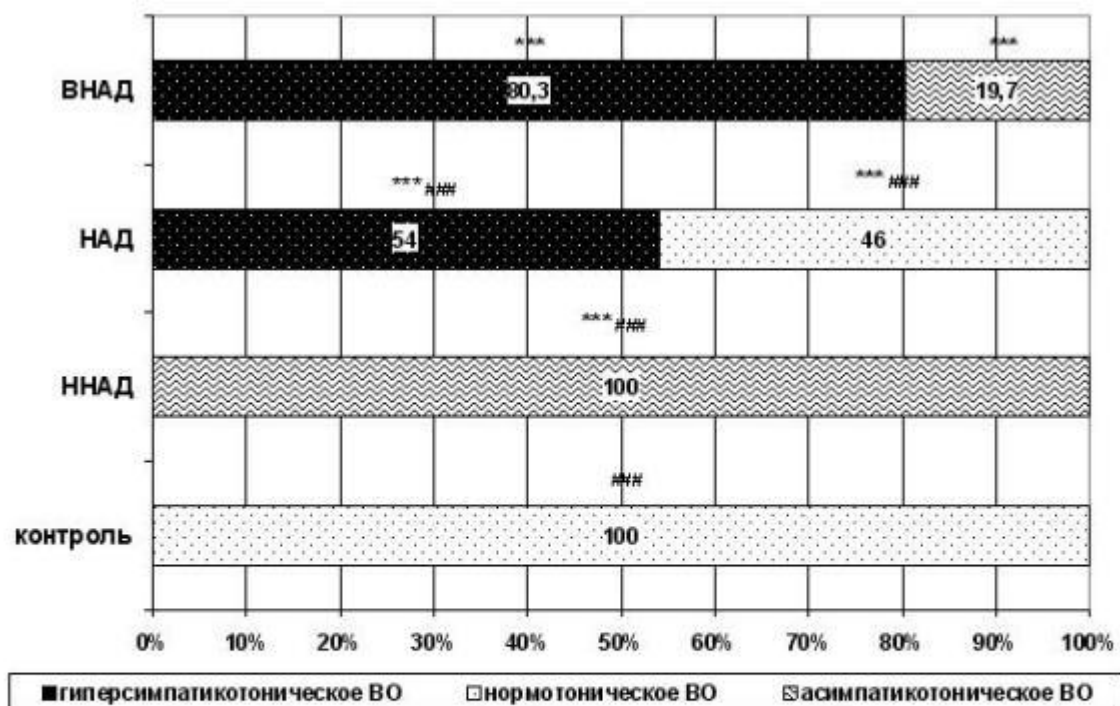


Рисунок 4 – Вегетативное обеспечение (ВО) ортостаза по данным клиноортостатической пробы у детей и подростков с вегетативной дисфункцией и с различным уровнем АД

Примечания смотри рисунок 1

Более тщательный анализ динамики АД и ЧСС показал, что у 38,9% больных с ВНАД реализовался гиперсимпатикотонический тип ВО, у 42,6% - гипердиастолический, у 18,5% больных – астеносимпатический тип ВО ортостаза. У 61,8% больных с ННАД ВО ортостаза реализовалось по асимпатикотоническому типу, у 25,5% - по гипердиастолическому типу и у 12,7% больных - по симпатикоастеническому типу. В подгруппе больных с НАД выявлено преобладание асимпатикотонического (47,2%) и гиперсимпатикотонического (36,1%) типов ВО, а у 16,7% больных обнаружен асимпатикотонический тип регуляции сосудистого тонуса в условиях ортостаза.

Интегративный анализ изменения АД и ЧСС в ответ на физическую нагрузку показал, что у всех больных с ВНАД выявлен гипертензивный, с ННАД – гипотензивный, а с НАД - нормотензивный тип ВО физической активности. Причем в подгруппе больных с ВНАД у 18,5% детей и подростков, повысившееся на физическую нагрузку АД не восстановилось в течение 5-ти минут после ее прекращения ($p < 0,05$).

В общей группе больных ($n=324$) обнаружена ассоциация между Δ ПК_{макс.} с суммарным уровнем ФР ($r=0,80$, $p < 0,001$) и гипертензивным ответом ($r=0,53$, $p < 0,001$) на физическую нагрузку, что свидетельствует об их взаимозависимости.

Таким образом, в условиях пред-ДЭ у детей и подростков с ВНАД на фоне преимущественно высокого уровня ФР реализовался гипертензивный ответ гемодинамики на физическую нагрузку.

Заключение

Установлено, что снижение вазодилататорных свойств эндотелия сосудов на фоне исходной симпатикотонии вносит существенный патогенетический вклад в дизрегуляцию сосудистого тонуса у детей и подростков, страдающих ВД в покое, при физической активности, а также в условиях ортостаза. Показано, что у большинства (64%) больных с ВНАД имеет место патологически низкий уровень эндотелий зависимой дилатации периферических сосудов. Высокий уровень отягощенности факторами риска является причиной формирования у большинства больных с ВНАД дисфункции эндотелия.

В условиях ортостаза у больных с ВНАД компенсация повышения сосудистого тонуса на периферии осуществляется путем формирования у всех больных гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности и у большинства больных (80,3%) гиперсимпатикотонического или избыточного ВО. Достижение адекватных энергозатратам параметров перфузии тканей при физической нагрузке у больных с ВНАД обеспечивалось гипертоническим типом изменения АД с замедленным его восстановлением в постнагрузочный период.

У больных с ВНАД при средней отягощенности ФР и непатологическом снижении NO-синтазной активности эндотелия в покое отмечается исходная ваготония, ведущая к формированию асимпатикотонического типа ВР и ВО ортостаза, а также гипотонического типа изменения АД при физической нагрузке.

У больных с ВНАД при низком уровне отягощенности ФР также выявлено непатологическое снижение вазодилататорной активности эндотелия с развитием исходной ваго- и симпатикотонии у равного количества больных и формированием симпатикотонической и, в редких случаях, гиперсимпатикотонической ВР, а также гиперсимпатикотонического и асимпатикотонического ВО ортостаза и нормотонического типа ВО физической активности.

Предполагается, что углубленное изучение роли NO в обеспечении ауторегуляции тонуса сосудов у молодых людей призывного возраста в условиях повышенных физических и ортостатических нагрузок позволит разработать научно-обоснованные способы нефармакологической реабилитации (элиминация управляемых ФР, повышение физической активности и др.) и фармакологической коррекции данной категории больных, интегрировать их в общественную жизнь и снизит риск раннего атерогенеза и смертности среди данного контингента больных в будущем.

Таким образом, проведенными исследованиями доказана значимая патогенетическая роль эндотелий зависимой вазодилатации сосудов в формировании интегративных гемодинамических реакций на ортостаз и физическую нагрузку у детей и подростков с вегетативной дисфункцией, имеющих высокое нормальное артериальное давление на фоне высокого уровня факторов риска атеросклероза.

Литература

1. Александров, А. А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А. А. Александров, В. Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. 1998. № 2. С. 16–20.

2. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2-х т. / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. М.: Медицина, 1987. Т. 1. 447 с.

3. Беяева, Л. М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л. М. Беяева. Минск: «Белорусская наука», 2006. 162 с.

- <!--[if !supportLists]-->4. Бова, А. А. Нейроциркуляторная дистония или соматоформная вегетативная дисфункция / А. А. Бова // Медицинские новости. 2006. № 7. С. 11–13.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->5. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: метод. рекомендации МЗ РБ / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович. Гродно, 2001. 19 с.
- <!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->6. Денисова, Д. В. Классические факторы риска ибс у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д. В. Денисова, Л. Г. Завьялова // Бюллетень СО РАМН, №4 (122). 2006. С. 23–34.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->7. Лямина, Н. П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин, А. Г. Сипягина // Международный медицинский журнал. 2002. № 1. С. 218–223.<!--[endif]-->
8. Belay, V. Pediatric precursors of adult atherosclerosis / V. Belay, P. Belamarich, A. D. Racine // *Pediatr. Rev.* 2004. Vol. 25(1). P. 4–16.
- <!--[if !supportLists]-->9. Celmajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celmajer [et al.] // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->10. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents / The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // *Pediatrics.* 2004. Vol. 114. P. 555–576.<!--[endif]-->