

УДК 616.12-008.331.4-021.3-008

ВЕГЕТАТИВНАЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ© Сукало А.В.¹, Сикорский А.В.², Переверзев В.А.²¹Национальная академия наук, Республика Беларусь, 220072, г. Минск, проспект Независимости, 66²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

Резюме: целью исследования явилось изучение роли вегетативной нервной системы и вазорегуляторов эндотелия в развитии первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста. По результатам кардиоинтервалографии у 113 детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении установлена высокая активность как симпатического (АМо=17,2%; $p<0,001$), так и парасимпатического ($X=0,54$ с; $p<0,001$) отделов вегетативной нервной системы с формированием жестких корреляционных связей высших отделов регуляции с водителем сердечного ритма. Переход пациентов из горизонтального в вертикальное положение сопровождается ростом показателей АМо ($p<0,001$), сохранением Мо, X, ВПР, ИН, ИВР и свидетельствует о неадекватной реакции вегетативной нервной системы у детей с ПАГ на активную клиноортостатическую пробу. Центральный контур у этой категории больных детей с одной стороны теряет взаимодействие с гуморальным, а с другой – снижает силу корреляционных связей с нервным каналом регуляции. Максимальное влияние на сердечный ритм оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы. На десятой минуте вертикального положения у пациентов основной группы отмечается падение АМо ($p<0,001$) до показателей исходного положения, что свидетельствует об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы и может быть причиной возникновения синкопальных состояний у больных детей. Повторное горизонтальное положение сохраняет высокие величины амплитуды моды ($p<0,001$; $p<0,001$) и вариационного размаха ($p<0,001$; $p<0,001$). Выявленные нарушения variability сердечного ритма свидетельствуют о высокой активности парасимпатического звена ВНС у детей с первичной артериальной гипотензией во всех положениях клиноортостатической пробы. Повышение симпатического влияния ВНС у этой категории пациентов может рассматриваться как компенсаторное и недостаточное при длительном вертикальном положении. Высокая вагусная активность пациентов сопряжена с более интенсивным синтезом и накоплением в крови оксида азота, который приводит к вазодилатации сосудов и участвует в патогенезе первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста.

Ключевые слова: первичная артериальная гипотензия, вегетативная нервная система, кардиоинтервалография, клиноортостатическая проба, оксид азота, эндотелин

VEGETATIVE AND ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSIONSukalo A.V.¹, Sikorski A.V.², Pereverzev V.A.²¹The National Academy of Sciences, Republic of Belarus, 220072, Minsk, Independence Avenue, 66²Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Avenue, 83

Summary: the aim of the study was to investigate the role of the autonomic nervous system and endothelial vasoregulators in the development of arterial hypotension in school-age children. The results of cardiointervalography of 113 children with primary arterial hypotension in the initial position prove high activity of the sympathetic (АМО=17.2%; $p<0.001$) and parasympathetic ($X=0.54$ s; $p<0.001$) divisions of the autonomic nervous system with the formation of rigid correlations between higher regulation divisions and the cardiac pacemaker. The change of a patient's position from horizontal into vertical is accompanied by a rise in АМО rates ($p<0.001$), preservation of Мо, X, VIR, TI, IVB and shows inadequate response of the autonomic nervous system in children with PAH to the active clinioorthostatic test. The central contour in this category of pediatric patients, on the one hand, loses interaction with the humoral contour, and, on the other hand, reduces the strength of correlations with the neural regulation channel. The parasympathetic division of the autonomic nervous system produces the maximum effect on the heart rate. A decline of АМО ($p<0.001$) to the indices of the initial position is registered on the tenth minute of the vertical position in the patients of the main group, which indicates the exhaustion of adaptational and compensatory possibilities of the sympathetic nervous system and may be a cause of syncope in sick children. Repeated horizontal position preserves high values of mode amplitude ($p<0.001$, $p<0.001$) and the variation range ($p<0.001$, $p<0.001$). The established disorders of heart rate variability indicate a high activity of the parasympathetic division of the vegetative nervous

system in children with primary arterial hypotension in all positions of the clinorhastatic test. Increased impact of the sympathetic VNS in this category of patients may be considered compensatory and insufficient in case of a prolonged vertical position. High vagal activity of patients is associated with more intensive synthesis and accumulation of nitric oxide in blood, which results in vasodilatation and is involved in the pathogenesis of primary arterial hypotension in school-age children.

Key words: primary hypotension, autonomic nervous system, cardiointervalography, clinorhastatic test, nitrogen oxide, endothelin

Введение

В соответствии с современными представлениями регуляция артериального давления крови осуществляется быстро и долго действующими механизмами [1]. К долговременным регуляторам, нарушения которых лежат в основе многих заболеваний, относятся нервная, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы и факторы эндотелия [5]. Главным регулятором интегративных реакций организма является вегетативная нервная система (ВНС), обеспечивающая взаимосвязь органов и систем, сохранность метаболических процессов и взаимодействие с окружающей средой [5]. В нормальных условиях существует сбалансированное взаимодействие ВНС и эндотелиальных факторов [9, 12]. Вегетативная нервная система через α_2 - и β -рецепторы эндотелиальных клеток способна влиять на уровень факторов эндотелия. Симпатический отдел ВНС стимулирует высвобождение эндотелина-1 (ЭТ-1), а основной медиатор парасимпатического звена ВНС – ацетилхолин увеличивает синтез оксида азота (NO) и способствует вазодилатации [11, 10]. Базальное высвобождение NO ослабляет сосудосуживающий эффект симпатической части ВНС [13]. Вместе с тем, сама молекула NO признается многими авторами как основная в модуляции баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [9, 10]. В настоящее время изучено участие ВНС и эндотелиальных факторов в возникновении и развитии атеросклероза [2], ишемической болезни сердца [6, 13] и артериальной гипертензии [2, 6, 7]. В доступной литературе остаются малочисленными и противоречивыми данные об участии ВНС в формировании артериальной гипотензии и отсутствуют сведения об эндотелиальных факторах в патогенезе этого заболевания.

Целью исследования явилось изучение роли вегетативной нервной системы и вазорегуляторов эндотелия в развитии первичной артериальной гипотензии у детей школьного возраста.

Методика

Нами проведено обследование 201 ребенка школьного возраста. В основную группу наблюдения вошли 113 детей с первичной артериальной гипотензией (ПАГ), а группу сравнения составили 88 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. Регуляция сердечного ритма изучалась методом компьютерной кардиоинтервалографии (КИГ) в условиях клинорхастатической пробы (КООП) (в исходном положении, на 1-й, 5-й, 10-й мин. активного ортостаза и на первой, пятой минуте повторного горизонтального положения). Определялись M_0 (с) – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала; AM_0 (%) – амплитуда моды – число интервалов, соответствующих по значению M_0 , выраженное в %; ΔX (с) – вариационный размах, разность между величиной наибольшего и наименьшего КИ; ВПР – вегетативный показатель ритма; ИН – индекс напряжения регуляторных систем; ИВР – индекс вегетативного равновесия. В лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ иммуноферментным методом с использованием наборов DRG International, Inc (США) изучен уровень ЭТ-1, эндотелина-2 (ЭТ-2), NO, простагландин F_2 (PPF_2), брадикинин (БР) плазмы крови 20 детей с ПАГ и 22 здоровых ребенка.

Математическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, представлены в виде среднего и ошибки, а имевшие отличное от нормального распределения – в виде медианы и квартилей. Достоверность различий оценивали методом расчета критерия t Стьюдента и Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза больше 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей КИГ уже в исходном положении позволил выявить некоторые особенности регуляции сердечного ритма у здоровых и больных детей (табл. 1). Автономный контур у пациентов с ПАГ испытывал повышенную активность как симпатического, так и парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Если у здоровых детей AM_0 составила 13,1%, а вариационный размах – 0,3 с, то у больных – 17,2% ($p < 0,001$) и 0,54 с ($p < 0,001$)

соответственно. Низкие показатели ИН и ИВР у больных основной группы свидетельствовали о преобладании парасимпатической нервной системы над симпатической.

Структура сердечного ритма больных и здоровых детей отличалась не только своей вариабельностью, но и корреляционными связями отдельных его показателей (табл. 1). У здоровых детей нами не установлены сильные взаимодействия между центральным контуром и нервным каналом регуляции ($r=+0,34$) ($p<0,1$), между ИН и Мо ($r=-0,21$) ($p<0,1$), между Мо и АМо ($r=-0,15$) ($p<0,1$), между Мо и ВПР ($r=-0,2$) ($p<0,1$), между АМо и X ($r=-0,18$) ($p<0,1$), между АМо и ВПР ($r=+0,23$) ($p<0,1$). У больных с первичной артериальной гипотензией возникали жесткие взаимовлияния центрального контура и нервного канала ($r=+0,81$) ($p<0,05$), нервного канала и автономного контура ($r=+0,80$) ($p<0,05$), АМо и X ($r=-0,62$) ($p<0,05$).

Таблица 1. Показатели кардиоинтервалограмм детей с первичной артериальной гипотензией в исходном положении

Показатели	ПАГ n=113	Контроль n=88
Мо, с	0,72±0,06	0,68±0,04
АМо, %	17,2±0,45***	13,1±0,32
X, с	0,54±0,03***	0,30±0,03
ВПР	2,6±0,31***	5,5±0,18
ИН	22,3±3,7***	37,4±2,8
ИВР	31,8±3,7**	46,7±4,1

Примечание: * – достоверность различий $p<0,05$; ** – достоверность различий $p<0,01$; *** – достоверность $p<0,001$

Таким образом, уже в исходном положении у детей с первичной артериальной гипотензией имеет место напряженность регуляции сердечного ритма. Синусовый узел испытывает высокую активность как симпатического, так и парасимпатического отдела ВНС. Устанавливаются жесткие взаимодействия высших отделов регуляции с водителем ритма сердца.

Переход здоровых детей из горизонтального в вертикальное положение сопровождался (рисунок) достоверным снижением показателей гуморального канала, вагусной активности и повышением тонуса симпатического отдела вегетатики. У детей с первичной артериальной гипотензией такая реакция на активный ортостаз отсутствовала. У этой категории больных отмечено только достоверное увеличение амплитуды моды. Что касается Мо, X, ВПР, ИН, ИВР, то они оставались прежними как в исходном состоянии, так и на первой минуте вертикального положения.

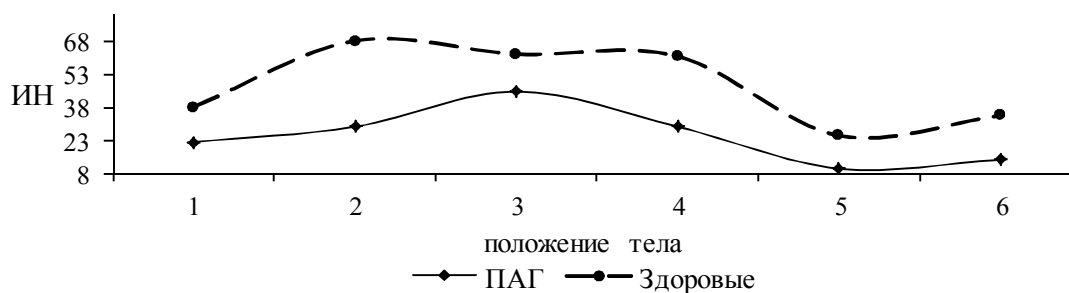


Рис. Динамика показателей индекса напряжения регуляторных систем (ИН) у детей с первичной артериальной гипотензией в условиях клиноортостатической пробы

Сравнивая показатели кардиоинтервалограмм пациентов основной группы на первой минуте активного ортостаза со здоровыми детьми, установлена повышенная активность гуморального, нервного каналов регуляции и заметное влияние на сердечный ритм парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Если у здоровых детей величина моды составила 0,55 с, амплитуда моды – 15,3%, вариационный размах – 0,2 с, то у больных с первичной артериальной гипотензией – 0,67 с ($p<0,01$), 19,3% ($p<0,001$) и 0,49 с ($p<0,001$) соответственно. Достоверно сниженными оставались ВПР, ИН, ИВР.

Вертикальное положение детей изменяло не только величину вариационной пульсометрии, но и меняло корреляционные связи ее показателей. У здоровых детей вместо слабых ($r=+0,23$) ($p<0,1$) устанавливались сильные взаимодействия только между нервным каналом регуляции и

автономным контуром ($r=+0,71$) ($p<0,05$). Пациенты с первичной артериальной гипотензией, кроме названных ранее, имели сильные корреляции между нервным и гуморальным каналами ($r=-0,68$; $p<0,05$), между центральным контуром и гуморальным каналом регуляции ($r=-0,61$; $p<0,05$).

Приведенные данные дают основание считать, что парасимпатический отдел вегетативной нервной системы у детей с первичной артериальной гипотензией при переходе из горизонтального в вертикальное положение остается ригидным. Максимальная активность симпатического звена вегетатики не может обеспечить адекватную вегетативную реактивность. Центральный контур у этой категории больных детей с одной стороны теряет взаимодействие с гуморальным, а с другой – снижает силу корреляционных связей с нервным каналом регуляции. Максимальное влияние на сердечный ритм оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы.

Анализ динамики показателей кардиоритма на пятой-десятой минуте вертикального положения установил достоверное изменение АМо у детей обеих групп. Вместе с тем, если у здоровых детей амплитуда моды уменьшилась только на 1,3% ($p<0,05$), то у больных с ПАГ – на 7,1% ($p<0,001$). Снижение симпатической активности на десятой минуте активного ортостаза до показателей исходного положения у детей с ПАГ может свидетельствовать об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы в активном ортостазе. Что касается тонуса парасимпатической нервной системы, то ее динамика у больных не менялась и сохраняла свою высокую активность. Максимальное вагусное влияние на синусовый сердечный ритм подтверждалась и достоверным уменьшением ИВР у пациентов с ПАГ с 57,4 на 5-й мин. ортостаза до 35,7 на 10-й мин. вертикального положения ($p<0,001$). У детей контрольной группы ИВР оставался прежним как в третьем, так и в четвертом положении КОП.

Таким образом, активный ортостаз у здоровых детей сопровождается стабильно низким тонусом парасимпатической нервной системы, умеренной активностью симпатического звена вегетатики и достаточной работой автономного и центрального контура. У больных с ПАГ имеет место дизрегуляция синусового ритма. Высокий тонус парасимпатического звена вегетатики сначала компенсируется высокой активностью симпатической нервной системы, затем наступает срыв ее компенсаторных возможностей и снижение до исходного уровня симпатических влияний на синусовый узел.

Переход детей из активного ортостаза в повторное горизонтальное положение приводил к достоверному повышению Мо, X и снижению АМо, ИН в обеих группах. Вместе с тем, у больных детей на первой и пятой минуте положения лежа оставались достоверно повышенными по сравнению со здоровыми амплитуда моды и вариационный размах. Изучение параметров вегетативного показателя равновесия и индекса напряжения у наблюдаемых нами детей позволило установить их неоднородность. Так, ВПР больных детей составил 1,85 против 4,81 здоровых ($p<0,001$), а ИН – 14,3 против 33,7 ($p<0,001$) соответственно. Все это свидетельствует о низкой активности автономного контура и слабой централизации сердечного ритма у детей с ПАГ в положении лежа.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой активности парасимпатического звена ВНС у детей с первичной артериальной гипотензией во всех положениях клиноортостатической пробы. Повышение симпатического влияния ВНС у этой категории пациентов может рассматриваться как компенсаторное и недостаточное при длительном вертикальном положении.

В последнее десятилетие некоторыми авторами [4, 7] установлена тесная связь между ВНС и эндотелиальными факторами. Высокая симпатическая активность стимулирует синтез эндотелина, а парасимпатическая – оксида азота. Нами изучен уровень наиболее значимых периферических вазорегуляторов эндотелия крови у пациентов с ПАГ и здоровых детей. Сравнительный анализ показателей факторов эндотелия (табл. 2) не выявил достоверной разницы в концентрации ЭТ-1, ЭТ-2, PPF_{2α} и БР.

Таблица 2. Уровень вазоактивных веществ у детей с первичной артериальной гипотензией, Ме (25-75%)

Группы	ЭТ-1 нг/мл	ЭТ-2 нг/мл	NO мкмоль/л	PPF _{2α} пг/мл	БР нг/мл
ПАГ, n=20	0,72 (0,65-0,80)	0,90 (0,81-1,26)	11,4 (6,4-22,5)	95,0 (59,5-110,0)	5,7 (3,8-8,4)
Здоровые, n=22	0,70 (0,60-0,74)	0,84 (0,76-0,96)	1,6 (0,9-3,8)	95,0 (54,0-125,0)	4,1 (1,6-6,2)
Достоверность различий	-	-	Z=4,6, p<0,001	-	-

Если у больных с ПАГ величина ЭТ-1 составила 0,72 нг/мл (0,65-0,80), ЭТ-2 – 0,90 нг/мл (0,81-1,26), $PRF_{2\alpha}$ – 95,0 пг/мл (59,5-110,0), БР – 5,7 нг/мл (3,8-8,4), то у детей контрольной группы ЭТ-1 – 0,7 нг/мл (0,60-0,74) ($p < 0,1$), ЭТ-2 – 0,84 нг/мл (0,76-0,96) ($p < 0,1$), $PRF_{2\alpha}$ – 95,0 пг/мл (54,0-125,0) ($p < 0,1$), БР – 4,1 нг/мл (1,6-6,2) ($p < 0,1$) соответственно. Нами установлено увеличение уровня оксида азота у детей с первичной артериальной гипотензией более чем в семь раз. Так, концентрация NO у пациентов основной группы составила 11,4 мкмоль/л (6,4-22,5) против 1,6 мкмоль/л (0,9-3,8) у здоровых детей ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание различное соотношение NO/Э1 в каждой группе наблюдаемых нами детей. Если у здоровых детей эта величина составила 2,28, то у детей с ПАГ – 15,8 соответственно. Такие высокие концентрации NO плазмы крови пациентов с ПАГ, по нашему мнению, могут не только приводить к вазодилатации сосудов и формировать первичную артериальную гипотензию, но вызывать нитративный стресс.

Высокие показатели оксида азота плазмы крови у детей с ПАГ связаны, на наш взгляд, с выраженной активностью парасимпатической нервной системы и стимулированием синтеза NO ацетилхолином. В свою очередь, избыток оксида азота вызывает дилатацию сосудов, отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, снижение сопротивления периферических сосудов, что в конечном итоге и формирует гемодинамическую составляющую [8] артериальной гипотензии у детей.

Таким образом, у детей с первичной артериальной гипотензией, наш на взгляд, может формироваться не классический, описанный многими авторами [4, 13], а новый вариант эндотелиальной дисфункции, при которой образование факторов вазодилатации (NO) преобладает над синтезом факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, ЭТ-2, $PRF_{2\alpha}$).

Выводы

1. Вегетативный гомеостаз у детей с первичной артериальной гипотензией по данным кардиоинтервалографии характеризуется высокой активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в каждом положении активной клиноортостатической пробы. Показатели вариационного размаха пациентов превышают величины здоровых и колеблются от 0,2 с ($p < 0,001$) в третьем до 0,41 с ($p < 0,001$) в шестом положении КООП. Проведение активной КООП усиливает вагусное влияние на синусовый узел сердца и увеличивает X, сек. кардиоинтервалограмм на 0,19 с ($p < 0,001$).
2. Падение АМо кардиоинтервалограмм пациентов с 24,3% на 5-й мин. активного ортостаза до 18,2% к 10-й мин. вертикального положения ($p < 0,001$) свидетельствует об истощении адаптационно-компенсаторных возможностей симпатической нервной системы и может быть причиной возникновения синкопальных состояний у больных детей.
3. Увеличенный более чем в семь раз уровень оксида азота крови ($p < 0,001$), высокое соотношение NO/Э1 у детей с первичной артериальной гипотензией сочетается с нормальными показателями ЭТ-1, ЭТ-2, $PRF_{2\alpha}$, БР, что может приводить к сосудистой вазодилатации и формированию эндотелиальной дисфункции с преобладанием синтеза факторов вазодилатации (NO) над синтезом факторов вазоконстрикции (ЭТ-1, ЭТ-2, $PRF_{2\alpha}$).

Литература

1. Гайтон К.А., Холл Э.Д. Медицинская физиология: учебник / пер. с англ. О. Г. Косицкой и др. – М.: Логосфера, 2008. – 1272 с.
2. Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №2. – С. 11-15.
3. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностики атеросклероза // Фундаментальные исследования. – 2012. – №4. – С. 264-269.
4. Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 99-104.
5. Пиковская Н.Б., Куликов В.Ю., Абрамцова А.В. Особенности регуляции артериального давления у юношей в зависимости от вегетативного статуса // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №2. – С. 31-39.
6. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н., Березикова Е.Н., Хидирова Л.Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1) // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №2. – С. 41-46.
7. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №3. – С. 48-53.

8. Сикорский А.В. Гемодинамические расстройства у детей с первичной артериальной гипотензией // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – №2. – С. 71-78.
9. Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю., Мнускина М.М., Анкасова В.В., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2011. – №6. – С. 13-18.
10. Chowdhary S., Marsh A.M., Coote J.H., Townend J.N. Nitric oxide and cardiac muscarinic control in humans // Hypertension. – 2004. – V.43, N5. – P. 1023-1028.
11. Dessy C., Moriotte S., Ghisda P. et al. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization // Circulation. – 2004. – V.110, N8. – P. 948-954.
12. Harris K.F., Matthews K.A. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: a Model for the Development of Cardiovascular Disease // Psychosomatic Medicine. – 2004. – V.66, N2. – P. 153-164.
13. Joshi M.S., Ferguson T.B., Johnson F.K. et al. Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – V.104, N24. – P. 9982-9987.

Информация об авторах

Сукало Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Республики Беларусь, заместитель Председателя Президиума НАН Республики Беларусь. E-mail: kafedra.pediatrics1@yandex.by

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, ректор Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: rektor@bsmu.by, Sikorski@bsmu.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by