© Коллектив авторов, 2007

Е.Н. Андрианова, А.И. Рывкин, О.А. Бусова, Н.Л. Карпук

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПОДРОСТКОВ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», РФ

Обследование подростков в возрасте 12–14 лет с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) показало наличие взаимосвязи между типом центральной гемодинамики и функциональной активностью сосудистого эндотелия. Выявлено, что у подростков с гиперкинетическим кардиальным синдромом повышенная десквамация эндотелия приводила к угнетению образования оксида азота сосудистой выстилкой, а уровень маркеров эндотелиальной дисфункции зависел от показателей сократительной способности миокарда левого желудочка. Гемодинамические воздействия были менее выражены у пациентов с гипокинетическим вариантом кровообращения, и эндотелиальная дисфункция была следствием биохимического повреждения клеток активными метаболитами оксида азота. Полученные результаты позволяют предположить, что дисфункция эндотелия у подростков с ВНАД носит вторичный характер.

Examination performed in adolescents aged 12–14 years old with high normal blood pressure (HNBP) showed correlation between type of central hemodynamic and functional activity of endothelium. Authors showed that increased endothelium desquamation in adolescents with hyperkinetic cardiac syndrome leaded to depressed nitrogen oxide production by vascular intima and level of endothelium dysfunction markers depended on parameters of left ventricle contractile capacity. Hemodynamic influences were less significant in patients with hypokinetic type of circulation, and endothelial dysfunction was due to biochemical cell lesion by active nitrogen oxide metabolites. The results of study permit to suggest that endothelial dysfunction in adolescents with HNBP is secondary phenomenon.

«Эпидемия» артериальной гипертензии (АГ), охватившая современное общество, является причиной продолжающегося поиска ответа на вопрос о механизмах ее развития. Несмотря на достигнутые успехи, патогенез эссенциальной АГ окончательно не расшифрован [1, 2]. Самые начальные этапы развития АГ могут характеризоваться высоким уровнем нормального АД (ВНАД) в диапазоне от 90-го до 94-го процентиля кривой распределения для данного возраста, роста и пола [3]. Известно, что АД – результат взаимодействия большого числа факторов, на него влияющих, в том числе эффективности работы сердца и состояния сосудистого русла. Одним из ведущих патогенетических механизмов реализации АГ является эндотелиальная дисфункция, генез которой окончательно не установлен. Ряд авторов рассматривают дисфункцию эндотелия при АГ как первичный феномен, другие считают ее скорее следствием заболевания, чем его причиной [4–6].

Нами предпринято исследование показателей, характеризующих различные уровни сердечно-сосудистой системы (ССС), – центральной гемодинамики (ЦГД) и функционального состояния сосудистого эндотелия – у подростков с ВНАД с целью установить возможную взаимосвязь гемодинамического профиля и эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 36 подростков (20 мальчиков и 16 девочек) в возрасте 12–14 лет, поступивших в детское кардиологическое отделение областной клинической больницы, с верифицированным ВНАД.

Помимо общеклинического обследования проводили суточное мониторирование АД. ЦГД исследована методом эхокардиографии в М- и В-режимах. О функциональном состоянии сосудистого эндотелия судили по концентрации продуктов окисления оксида азота (NO) в крови – нитрат-анионов (NO_3^-), определяемых с помощью потенциометрического (кондуктометрического) метода, и количеству десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ЦЭ) [7].

Контрольную группу составили 12 здоровых подростков того же возраста.

Результаты и их обсуждение

Клинико-инструментальное обследование показало многовариантность гемодинамических профилей у подростков с ВНАД. Если эукинети-

ческий тип ЦГД у здоровых подростков выявлялся в 84%, то у пациентов с ВНАД его частота составила менее половины (39%). Возрастала по сравнению с контролем встречаемость как гипер- (39% против 8%), так и гипокинетического (22% против 8%) вариантов кровообращения.

Гиперкинетический кардиальный синдром, сопровождавшийся клиническими признаками нейроциркуляторной нестабильности, проявлялся тахикардией, функциональным систолическим шумом быстрого изгнания с эпицентром в III межреберье слева от грудины, эпизодическим повышением систолического АД выше 95-го процентиля, увеличением скорости кровотока в аорте (1,6 м/с; $p<0,01$), минутного (МОК) и ударного (УО) объемов кровообращения, сердечного индекса (СИ) (табл. 1). Более высокий сердечный выброс являлся следствием расширения полости левого желудочка (ЛЖ), что проявлялось достоверным увеличением его диаметра и, соответственно, конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов по сравнению со здоровыми подростками ($p<0,01$).

При эукинетическом варианте у подростков с ВНАД не выявлено достоверных отличий ЦГД от нормальных значений, за исключением увеличенных по сравнению с показателями контрольной группы размеров полости ЛЖ в систолу и диастолу.

Гипокинетический тип ЦГД при ВНАД характеризовался исходно более низким, чем у здоровых подростков, функциональным состоянием ССС со снижением показателей систолической функции (УИ, $p<0,05$; СИ, $p<0,001$).

Исследование концентрации стабильных продуктов окисления NO_3^- у подростков с ВНАД выявило разнонаправленный характер изменения их концентрации в зависимости от типа ЦГД (табл. 2). Содержание нитрат-анионов в крови у пациентов с гиперкинетическим кардиальным синдромом было существенно ниже, чем у здоровых подростков ($p<0,05$), а количество ЦЭ, наоборот, увеличивалось практически в 2 раза ($p<0,001$). При эукинетическом типе отмечены сопоставимый с контрольной группой уровень NO_3^- и увеличенное количество ЦЭ ($p<0,001$). Гипокинетический вариант гемодинамики характеризовался высокой концентрацией NO_3^- ($p<0,05$) и также повышенной десквамацией эндотелия ($p<0,001$) по сравнению с контролем.

Таким образом, изменения уровня NO_3^-, зависимые от типа ЦГД, сочетались с повышенной

Таблица 1

Показатели эхокардиографии у подростков с ВНАД в зависимости от типа ЦГД

Показатели	Контроль (n=12)	Гиперкинетический тип (n=14)	Эукинетический тип (n=14)	Гипокинетический тип (n=8)
ДдЛЖ, мм	39,9±1,2	46,0±0,9 ***	44,1±1,9	42,1±0,9
ДсЛЖ, мм	22,9±0,8	26,0±0,5 **	25,5±1,2	25,2±0,9
КДО, мм^3	70,6±5,4	93,9±4,0 **	83,6±2,7 *	76,9±3,8
КСО, мм^3	17,8±1,7	24,4±1,2 **	24,8±2,6 *	25,8±1,6 **
ФВ, %	72,0±2,0	75,4±1,1	74,6±1,1	66,8±1,9
ФУ, %	42,2±1,9	43,3±1,0	41,5±1,7	36,3±1,5 *
УО, мл	53,7±4,4	74,2±4,3 ***	63,4±2,5	50,5±3,6
УИ, у.е.	40,2±1,9	48,6±2,1 **	41,2±1,7	35,0±1,2*
МОК, л/мин	4,2±0,2	6,5±0,2 ***	5,0±0,2	3,4±0,1
СИ. у.е.	3,1±0,1	4,3±0,1 ***	3,4±0,1	2,3±0,1 ***

Здесь и в табл. 2 и 3: ДдЛЖ – диаметр ЛЖ в диастолу; ДсЛЖ – диаметр ЛЖ в систолу; КДО – конечный диастолический объем ЛЖ; КСО – конечный систолический объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МОК – минутный объем кровообращения; СИ – сердечный индекс; достоверность различий по сравнению с группой контроля: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Таблица 2

Уровень нитрат-ионов и количество ЦЭ у подростков с ВНАД в зависимости от типа ЦГД

Показатели	Контроль (n=12)	Гиперкинетический тип (n=14)	Эукинетический тип (n=14)	Гипокинетический тип (n=8)
NO_3- , ммоль/л	2,0±0,1	1,6±0,1 *	1,8±0,1	2,9±0,2 *
ЦЭ, клеток · 10^4/л	2,5±0,3	4,8±0,4 ***	5,1±0,7 ***	4,7±0,2 ***

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи* между NO_3^-, ЦЭ и показателями ЦГД у подростков с ВНАД в зависимости от типа ЦГД

Показатели	Гиперкинетический тип	Эукинетический тип	Гипокинетический тип
	NO_3^-		
УО	0,40	0,67	–
УИ	0,78	0,83	0,37
МОК	–	–	0,42
СИ	–	–	0,40
ФВ	0,50	–	–
ФУ	0,74	–	–
	ЦЭ		
УО	0,65	–	–
УИ	–	–	–
МОК	0,86	0,43	–
СИ	–	–	–
ФВ	0,60	–	–
ФУ	0,40	–	–
NO_3^-	–0,70	–0,40	+0,50

* представлены достоверные значения коэффициентов корреляции, $p<0,05$.

десквамацией эндотелиальных клеток. Если у подростков с эукинетическим и гипокинетическим типами кровообращения отмечено лишь увеличение количества ЦЭ при сохраненной способности синтезировать NO, то гиперкинетический вариант гемодинамики характеризовался значимыми признаками эндотелиальной дисфункции, проявляющейся низкой продукцией NO на фоне повышенной десквамации сосудистой выстилки.

Анализ корреляционных связей показателей ЦГД с уровнем NO_3^- и количеством ЦЭ свидетельствовал о разнонаправленном характере их взаимного влияния (табл. 3).

При гипокинетическом типе ЦГД отмечены умеренные положительные взаимосвязи NO_3^- с показателями, характеризующими систолическую функцию ЛЖ (УИ, СИ, МОК). По-видимому, эпизоды повышения АД приводили к растяжению сосудистой стенки, что вызывало экспрессию конституциональной NO-синтазы и опосредованно увеличивало продукцию NO [8].

Отсутствие корреляций между гемодинамическими параметрами и количеством ЦЭ у пациентов с гипокинетическим типом ЦГД позволяет сделать вывод о преимущественном повреждении эндотелия не в результате гемодинамических воздействий, а под влиянием биохимических факторов – агрессивных метаболитов NO [9], что подтверждалось наличием положительной корреляции между уровнем NO_3^- и числом ЦЭ.

При эукинетическом и гиперкинетическом типах ЦГД также отмечалась связь между показателями сократительной способности миокарда (УО, УИ, фракцией выброса – ФВ, фракцией укорочения – ФУ) и концентрацией NO_3^-. Кроме того, у пациентов с гиперкинетическим кардиальным синдромом выявлена положительная взаимосвязь между систолической функцией ЛЖ (ФВ, ФУ) и числом ЦЭ, указывающая на роль повреждающего воздействия на эндотелий увеличенных гемодинамических сил. Полученный результат согласуется с литературными данными, которые свидетельствуют о вовлечении в механический ответ активированных эндотелиоцитов [9, 10]. Повышенная десквамация эндотелиальных клеток, приводящая к развитию вторичной эндотелиальной дисфункции, подтверждалась наличием отрицательной корреляционной связи между количеством ЦЭ и уровнем NO_3^-, свидетельствующей о снижении способности поврежденного эндотелия синтезировать NO.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало взаимосвязь ЦГД с функциональной активностью сосудистого эндотелия. Полученные результаты позволяют предположить, что у подростков с ВНАД имеют место различные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, которые зависят от состояния системного кровообращения. У подростков с гиперкинетическим ти-

пом гемодинамики повышенная десквамация эндотелия в сочетании с истощением синтезирующих ресурсов клеток приводила к угнетению образования NO сосудистой выстилкой. Взаимосвязь между показателями ЦГД, концентрацией NO_3^- и уровнем ЦЭ свидетельствовали о воздействии гемодинамических сил на развитие эндотелиальной дисфункции при гиперкинетическом варианте кровообращения.

При гипокинетическом типе ЦГД активация эндотелиоцитов, связанная с эпизодами повышения АД, приводила к увеличению синтеза NO. Прямая корреляция между концентрацией NO_3^- и количеством ЦЭ свидетельствует, вероятно, о том, что повреждение сосудистого эндотелия являлось результатом не гемодинамических воздействий, а, скорее всего, влияния биохимических факторов.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно полагать о вторичном генезе эндотелиальной дисфункции у подростков с ВНАД, которая является следствием лабильности АД, а не причиной его повышения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойцов С.А.* Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. Consilium medicum. 2004; 6 (5): 315–319.

2. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. Consilium medicum. 2004; 6 (5): 324–330.

3. Рекомендации по дигностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Приложение к журналу «Педиатрия». 2003; 2: 32 .

4. *Небиеридзе Д.В.* Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Consilium medicum. 2005; Приложение, 1: 31–38.

5. *Lüscher T.F.* The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? Hypertension. 1994; 12 (Suppl 10): 105–106.

6. *Ignarro L.J., Wei Lun.* Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. J. Card. Surg. 2002: 17 (4): 301–306.

7. *Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др.* Диагностическая ценность определения дисквалифицированных эндотелиальных клеток крови. Клин. лаб. диагностика. 2001; 1: 50–52.

8. *Ueno H., Kanellakis P., Agrotis A., Bobik A.* Blood flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. Hypertension. 2000; 36: 89.

9. *Darley-Usmar V., Halliwel B.* Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. Pharm. Res. 1996; 13: 649–662.

10. *Kockx M.M., Knaapen M.W.M.* The role of apoptosis in vascular disease. J. Pathol. 2000; 190: 267–280.

© *Коллектив авторов, 2007*

М.Г. Дзгоева, К.М. Дзилихова, З.Г. Дзгоева

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, РФ

Исследована активность калликреин-кининовой системы (ККС) крови у 70 детей с сосудистыми дистониями (40 – с первичной артериальной гипотензией, 30 – с артериальной гипертензией). У 86% детей с артериальной гипотензией выявлена активация ККС крови. Для артериальной гипертензии у детей активация ККС не характерна. Результаты работы позволяют осуществлять адекватную терапию сосудистых дистоний у детей.

The activity of kallikrein-kinin blood system (KKS) in 70 children with vascular dystension (40 with primary arterial hypotension, 30 with arterial hypertension) was investigated. In 86% of children with arterial hypotension activation of blood KKS was revealed. For the arterial hypertension in children the activation of the system is not characteristic. The results of the study allow to fulfill adequate therapy of vascular dystension in children.

Одним из ведущих направлений в исследовании патологии артериального давления (АД) как у взрослых, так и у детей является изучение роли прессорных и депрессорных механизмов регуляции АД [1–3]. Среди последних большой интерес представляет калликреин-кининовая система (ККС) крови, что обусловлено мощным влиянием кининов на системное АД, деятельность сердца, почек и сосудов, тесной связью этой системы с вегетативной нервной системой (ВНС), простагландинами (ПГ), катехоламинами (КА), системой ренин–ангиотензин и другими гуморальными фак-