

## **Роль недостаточной продукции эндотелиального оксида азота в формировании клинических признаков вегетативных расстройств у детей и подростков**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

У 190 здоровых и 324 детей и подростков с вегетативной дисфункцией выполнен тест с реактивной гиперемией. У 47 % больных выявлена дисфункция эндотелия. Больные с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией чаще имели повышенное нормальное артериальное давление, сердечные и головные боли, экстрасистолии, фальш-хорду и пролабирование митрального клапана, дисгармоничное физическое развитие вследствие ожирения и более длительный анамнез заболевания.

Ключевые слова: дети и подростки, вегетативная дисфункция, клиника, тест с реактивной гиперемией, дисфункция эндотелия.

За последние 30 лет существенно увеличился удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний неревматического происхождения [1, 3]. Среди них особое место занимает вегетативная дисфункция с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (далее-ВД) согласно МКБ-10 (ВОЗ, 1993) отнесенная в рубрику неуточнённых расстройств вегетативной нервной системы. Она сопровождается неустойчивым (повышенным либо пониженным) артериальным давлением и характеризуется высоким риском трансформации в артериальную гипертензию [1, 3, 7]. По данным массовых обследований артериальная гипертензия наблюдается у 2,4-18% детей и подростков [1, 3]. На современном этапе доминирующей остается точка зрения на природу дизрегуляции тонуса сосудов при ВД, как на синдром функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы с выраженными вегетативными расстройствами, обусловленными неадекватностью вегетативной регуляции [2-4, 7].

Полученные в последнее десятилетие научные факты позволяют по-новому взглянуть на механизмы дизрегуляции тонуса сосудов при данном заболевании. Это, в первую очередь связано с обоснованием роли эндотелия кровеносных сосудов и вырабатываемого в нем вещества вазодилаторной природы – оксида азота (NO) в механизмах ауторегуляции тканевого кровотока [6, 8, 9].

Предполагается, что клинические проявления ВД у взрослых могут быть связаны с выраженными дистальными нарушениями кровообращения в связи со снижением образования NO в эндотелии кровеносных сосудов [7]. Эти факты дают основание расширить и детализировать представления о патогенезе клинических симптомов ВД, трактуя их как следствие нарушений не только центральных, но и местных механизмов регуляции тонуса сосудов. Однако данная проблема остаётся неизученной.

Целью исследований явилось обоснование роли недостаточной продукции NO эндотелием в патогенезе клинических проявлений ВД у детей и подростков с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

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, находившихся на стационарном лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У больных с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Электроплетизмографическая (Реоанализатор 5А-01, Украина) оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов предплечья осуществлялась по общепринятой методике [8, 10] в модификации [5]. С этой целью использовали тест с постокклюзионной реактивной гиперемией. Выраженность зависимой от эндотелия дилатации сосудов определяли по степени максимального увеличения пульсового кровотока (ДПК<sub>макс.</sub>) в предплечье в первые 2 минуты после 4-х минутной окклюзии плечевой артерии путём повышения в ней давления на 50 мм рт. ст. выше систолического артериального давления пациента. Оценку эндотелий независимой вазодилатации осуществляли по степени прироста кровотока в предплечье у детей в ответ на прием нитроглицерина (0,01 мг/кг). ДПК<sub>макс.</sub> в предплечье после окклюзии менее, чем на 10% трактовали как патологическое снижение NO-синтазной активности эндотелия, а ДПК<sub>макс.</sub> в предплечье на 19% и более после приема нитроглицерина трактовали, как сохранение эндотелий независимой дилатации сосудов [5, 8, 10]. По результатам теста с реактивной гиперемией группа детей и подростков с ВД (основная группа) была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа (n=153) – больные дети и подростки с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и 2-я – больные дети и подростки без ДЭ (n=171). Исследуемые группы больных детей и подростков (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массо-ростовым показателям (p>0,05). Первая и вторая подгруппы больных с ВД не различались по полу, возрасту и росту (p>0,05). Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критериев Wilcoxon, Mann-Whitney, Стьюдента, корреляционного анализа по Spearman при уровне значимости p<0,05 и представлены в виде средней величины, а также среднеквадратичного её отклонения (M±STD).

Результаты исследований и их обсуждение

При выполнении теста в реактивной гиперемией ДПК<sub>макс.</sub> в предплечье в тесте с реактивной гиперемией, у больных 1-й подгруппы составило 6,8±2,09% и оказалось ниже, чем у детей и подростков 2-й подгруппы (15,6±3,51%, p<0,001), основной группы (12,8±4,95%, p<0,001) и группы практически здоровых детей и подростков (19,1±4,14%, p<0,001) (рис. 1). Значения прироста ПК в предплечье после сублингвального приема нитроглицерина не отличались у больных с ВД основной группы (33±11,4%), 1-й подгруппы (32±11,0%, p>0,05), 2-й подгруппы (34±11,8%, p>0,05) и контрольной группы (33,0±12,7%, p>0,05). Это свидетельствует об отсутствии нарушений эндотелий независимой дилатации сосудов у всех обследованных детей и подростков. У 47% пациентов (1-я

подгруппа) с ВД имеет место ДЭ в виде снижения NO-синтазной активности эндотелия сосудов (<10%), а у 53% (2-я подгруппа) эндотелий зависимая дилатация сосудов сохранена.

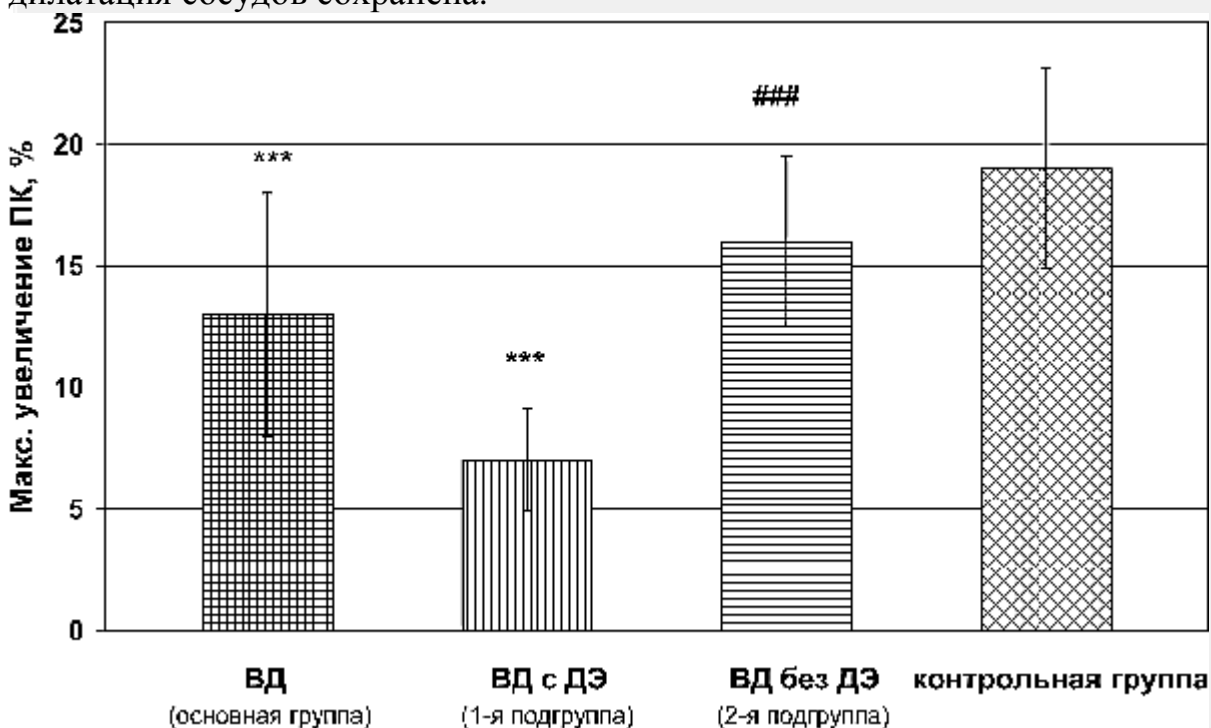


Рис.1. Изменение максимального пульсового кровотока (?ПКмакс.) в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у больных с вегетативной дисфункцией (ВД), а также с ВД в сочетании с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и без ДЭ.

Условные обозначения: \*, \*\*, \*\*\* - статистически значимые различия показателей основной группы, 1-й и 2-й подгрупп с показателями в контрольной группе с вероятностью ошибки -  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно; #, ##, ### - статистически значимые различия показателей 1-й подгруппы и 2-й подгруппы с вероятностью ошибки -  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно. Предполагается, что у больных с ДЭ снижение образования NO эндотелием приводит к выраженной констрикции периферических сосудов, гипоперфузии тканей и развитию гипоксии, а отсутствие адекватной компенсации нарушенной регуляции сосудистого тонуса механизмами центральной нейроэндокринной регуляции – к манифестации клинических признаков вегетативных расстройств. Частота манифестации основных клинических симптомов ВД в подгруппах больных с ДЭ и без ДЭ представлена на рисунке 2.

У больных 1-й подгруппы, по сравнению с пациентами 2-й подгруппы, более чем в 2 раза чаще, наблюдались головные боли (у 73,5% и у 36,4%, соответственно,  $p < 0,001$ ), почти в 2 раза чаще беспокоили боли в области сердца (у 100,0% и у 55,8%,  $p < 0,001$ ), в 3,5 раза чаще отмечалось сочетание головных болей и болей в области сердца (у 73,5% и у 20,8%,  $p < 0,001$ ) и более чем в 3 раза чаще наблюдалось повышенное нормальное АД (92,6% и 29,9%,  $p < 0,001$ ). У значительного количества больных без ДЭ (70,1%,  $p < 0,001$ ) отмечались эпизоды низкого нормального АД. У 11,7% больных 1-й подгруппы отмечались обморочные состояния ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что у больных 1-й

подгруппы длительность заболевания с момента манифестации его клинических признаков составила  $7,6 \pm 0,18$  месяца, а у пациентов без ДЭ-в 2 раза короче ( $3,7 \pm 0,07$  месяца,  $p < 0,001$ ). В подтверждение этого у больных с ВД основной группы выявлены отрицательные корреляционные зависимости между ДПКмакс. с частотой головных болей ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ), болей в области сердца ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ), с частотой сочетанных кардиалгий и головных болей ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ), с частотой эпизодов низкого нормального ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и высокого нормального ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ) систолического артериального давления, а также с длительностью анамнеза заболевания ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ). Анализ результатов инструментальных исследований показал, что у больных 1-й подгруппы, по сравнению со 2-й, более чем в 4 раза чаще наблюдались экстрасистолии ( $26,5 \pm 1,02\%$  и  $6,5 \pm 0,78\%$ , соответственно,  $p < 0,001$ ), 2 раза чаще пролапс митрального клапана 1-й степени ( $5,9 \pm 0,24\%$  и  $2,6 \pm 0,18\%$ ,  $p < 0,001$ ) и на 10,6% чаще выявлялись фальш-хорды левого желудочка сердца ( $79,4 \pm 1,37\%$  и  $68,8 \pm 1,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). По данным эхокардиографического исследования у больных с ДЭ, по сравнению с больными без ДЭ, оказалась большей на 13,1% толщина межжелудочковой перегородки сердца ( $6,9 \pm 0,12$  мм и  $6,0 \pm 0,14$  мм, соответственно,  $p < 0,05$ ) и на 16,7%-толщина стенки левого желудочка сердца ( $6,6 \pm 0,15$  мм и  $5,5 \pm 0,17$  мм,  $p < 0,05$ ). Выявленная закономерность у больных с ВД основной группы реализовалась в виде отрицательной корреляционной зависимости между ДПКмакс. с частотой экстрасистолий ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,007$ ), с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,002$ ) и с толщиной задней стенки левого желудочка ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,0004$ ). Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые свидетельствуют о сочетании у взрослых больных ДЭ с кардиалгиями при ИБС, головными болями и гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии у взрослых [6,9]. Также установлено, что у больных основной группы, по сравнению с контрольной группой, гармоничное физическое развитие наблюдалось у 47,5% и 52,6%, соответственно ( $p < 0,05$ ), дисгармоничное-у 23,5% и 36,3% ( $p < 0,001$ ), а резко дисгармоничное-у 29,0% и 11,1% ( $p < 0,001$ ) детей и подростков (рис. 2). Среди больных с ДЭ в 2,3 раза чаще встречались дети с ожирением, чем среди больных без ДЭ ( $p < 0,001$ ) и в 1,4 раза реже-с нормальным физическим развитием ( $p < 0,001$ ). Вследствие этого, отмечены более высокие значения массы тела и индекса Кетле у больных 1-й подгруппы ( $56,4 \pm 15,19$  кг и  $22,6 \pm 4,23$  ед., соответственно), по сравнению с больными 2-й подгруппы ( $48,4 \pm 12,78$  кг,  $p < 0,001$  и  $20,0 \pm 3,23$  ед.,  $p < 0,001$ ) и со здоровыми детьми и подростками ( $49,7 \pm 13,5$  кг,  $p < 0,001$  и  $20,0 \pm 3,23$  ед.,  $p < 0,001$ ). В итоге, у больных 1-й подгруппы, по сравнению больными 2-й подгруппы гармоничное развитие выявляли в 1,4 раза реже ( $p < 0,001$ ), а резко дисгармоничное развитие – в 1,8 раза чаще ( $p < 0,001$ ). У больных 1-й подгруппы выявлена тесная отрицательная корреляционная зависимость между массой тела с ДПКмакс. ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ) и менее значимая-в группе здоровых детей и подростков ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

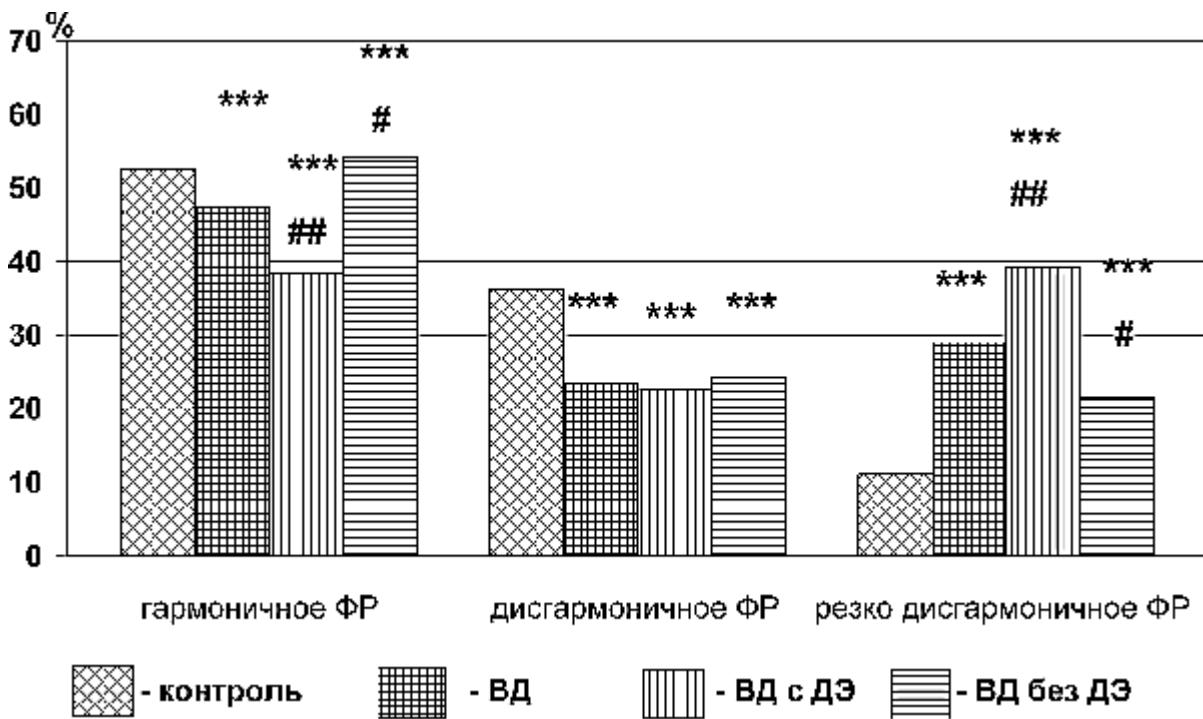


Рис. 2. Процентное соотношение типов физического развития (ФР) у больных с вегетативной дисфункцией (ВД), с ВД в сочетании с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и без ДЭ.

Условные обозначения: \*, \*\*, \*\*\* - статистически значимые различия показателей основной группы (ВД), 1-й (ВД с ДЭ) и 2-й (ВД без ДЭ) подгрупп с показателями контрольной группы с вероятностью ошибки -  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно; #, ##, ### - статистически значимые различия показателей 1-й и 2-й подгрупп с показателями основной группы с вероятностью ошибки -  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

В подгруппе больных с ВД имеющих ДЭ, по сравнению с больными без ДЭ, преобладали дети и подростки с резко дисгармоничным физическим развитием вследствие ожирения и реже с гармоничным физическим развитием и реализовалась тесная отрицательная корреляционная зависимость между массой тела и ДПК<sub>макс</sub> в тесте с реактивной гиперемией. Следует учитывать, что у взрослых ожирение является одним из важных факторов риска снижения НО-синтазной активности эндотелия [6].

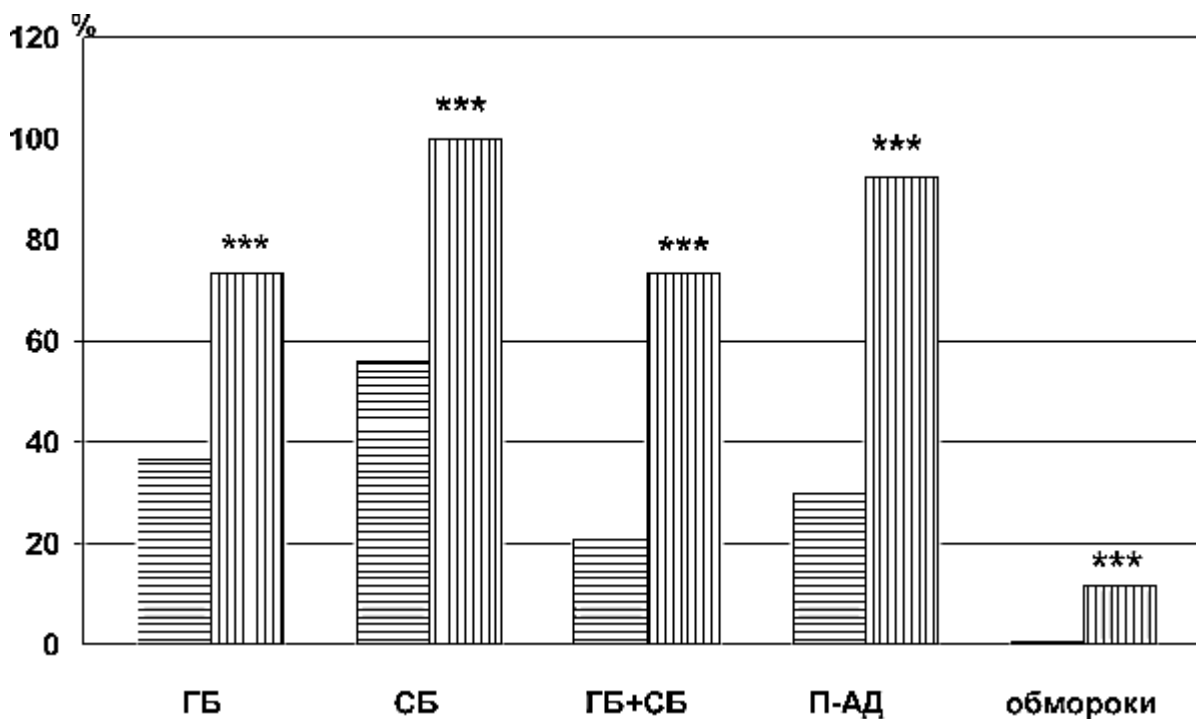


Рис. 3. Частота основных клинических проявлений вегетативной дис-функции (ВД) в сочетании с дисфункцией эндотелия (ДЭ) – вертикальная штриховка и без ДЭ – горизонтальная штриховка.

Условные обозначения: ГБ – головные боли, СБ – боли в сердце, ГБ+СБ – сочетание головных болей и болей в сердце, П-АД – эпизоды повышенного нормального артериального давления;

\*, \*\*, \*\*\* - статистически значимые различия показателей 1-й (ВД с ДЭ) и 2-й (ВД без ДЭ) подгрупп с вероятностью ошибки -  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Выполненный статистический анализ свидетельствует, что чем ниже у пациентов с ВД NO-синтазная активность эндотелия, тем выше среди них квота больных с ожирением, с резко дизгармоничным физическим развитием, с высокой частотой и длительностью клинических проявлений заболевания и тем больше толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка сердца. Исходя из этого, можно утверждать, что манифестация и выраженность клинических проявлений ВД у больных может модифицироваться NO-синтазной активностью эндотелия, а последняя существенно зависит от избытка массы тела. Таким образом, в патогенезе клинических проявлений ВД, наряду с нарушением центральных механизмов вегетативного контроля тонуса сосудов, важное значение играет угнетение NO-синтазной активности эндотелия периферических сосудов.

Выводы:

1. Выполненное клинико-функциональное исследование продемонстрировало существенную роль недостаточной эндотелиальной продукции NO в развитии клинических признаков вегетативных расстройств у детей и подростков с ВД. У больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией, по сравнению с пациентами без ДЭ, чаще наблюдаются повышенное нормальное артериальное давление, сердечные и головные боли, экстрасистолии, фальш-хорды и

пролабирование митрального клапана, дизгармоничное физическое развитие с ожирением и длительный анамнез заболевания. Обращает на себя внимание, что толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка сердца у больных с ДЭ оказалась большей, чем у пациентов без ДЭ.

2. Вышеизложенное дает основание утверждать, что эндотелий зависимая дилатация сосудов – один из важнейших механизмов, обеспечивающий стабильность кислородного и метаболического гомеостаза в тканях. ДЭ приводит к гипоперфузии тканей и формированию клинических проявлений, описываемых традиционно как «вегетативные расстройства». Предполагается, что в патогенезе ДЭ у детей и подростков с ВД наряду с ожирением, важную роль могут играть и другие факторы риска атерогенеза.

#### Литература

1. Александров, А. А., Розанов, В. Б. // Российский педиатрический журнал. 1998. № 2. С. 16 – 20.
2. Белоконь, Н. А., Кубергер, М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей в 2-х т. М.: Медицина, 1987. Т. 2. 447 с.
3. Беляева, Л. М., Хрусталева, Е. К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. Минск: Выш. шк., 2003. 365 с.
4. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М., 1998. С. 12 – 32.
5. Вильчук, К. У., Максимович, Н. А., Максимович, Н. Е. // Методические рекомендации МЗ РБ. Гродно, 2001. 19 с.
6. Затейщикова, А. А., Затейщиков, Д. А. // Кардиология. 1998. № 9. С. 68 – 80.
7. Манак, Н. А., Гайдук, В. Н. // Здоровоохранение. 2001. № 12. С. 24 – 26.
8. Celemajer, D.S. et al. // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111 – 1115.
9. Ignarro, L.J. et al. // Cardiovasc. Pharmacol. 1999. Vol.34. P. 876 – 884.
10. Vogel, R.A. // Am, J. Cardiol. 2001. Vol. 88. № 2A. P. 31 – 34.