

УДК:616.13/14-018.74-053.2:546.172.6

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЗАВИСИМОЙ ОТ ЭНДОТЕЛИЯ ДИЛАТАЦИИ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

К.У. Вильчук\*, директор, доцент, к.м.н.;

Н.А. Максимович\*\*, ассистент, к.м.н.; Т.В. Мацюк\*\*, ассистент;

А.Н. Бердовская\*\*, ассистент

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»\*

Кафедра педиатрии №2

УО «Гродненский государственный медицинский университет»\*\*

*В работе исследована роль оксида азота в регуляции тонуса периферических сосудов у детей при соматической патологии. По результатам теста с реактивной гиперемией установлено снижение эндотелий зависимой вазодилатации у детей с нейроциркуляторной дистонией ( $p < 0,001$ ), врожденными пороками сердца ( $p < 0,001$ ), острыми пиелонефритами ( $p < 0,001$ ) и хроническими гастроудоденитами ( $p < 0,001$ ). Предполагается, что ранняя диагностика и коррекция нарушений зависимой от эндотелия вазодилатации у детей с различной соматической патологией ускорит их реабилитацию и повысит ее качество.*

**Ключевые слова:** оксид азота, дисфункция эндотелия, соматическая патология, дети, функциональный тест, реактивная гиперемия.

*The role of nitric oxide in maintenance of endothelium dependent vasodilatation in children with different somatic pathologies was studied. The results of the test with a reactive hyperemia proved the decrease in the endothelium dependent vasodilatation in children with different somatic pathologies in the neurocirculatory dystonia ( $p < 0,001$ ), congenital heart defects ( $p < 0,001$ ), acute pyelonephritis ( $p < 0,001$ ) and chronic gastroduodenitis ( $p < 0,001$ ). It is supposed that the early diagnostics and correction of endothelium dependent vasodilatation in children with different somatic pathologies will accelerate their rehabilitation and increase its quality.*

**Kew words:** nitric oxide, endothelium dysfunction, somatic pathology, children, functional test, reactive hyperemia.

### Введение

Среди многочисленных свойств эндотелия (участие в гемостазе, синтезе и распаде многих биологически активных веществ и др.) синтез оксида азота (NO) является одной из ведущих функций, обеспечивающих адекватный кровоток в организме человека. Это связано с тем, что данная молекула является пусковым механизмом в обеспечении краткосрочных вазодилаторных реакций как в норме, так и при многих патологических процессах [5, 14]. Кроме этого, доказано, что вследствие поддержания фоновой активности эндотелиальной NO-синтазы оксид азота обеспечивает перфузию органов и тканей и путем долгосрочных вазодилаторных реакций, поддерживая базальный тонус сосудов [18, 20]. Открытие вазоактивных свойств данной молекулы в корне изменило и представление о роли эндотелия в патогенезе многих заболеваний, в основе которых лежат цитотоксические реакции повреждения эндотелиоцитов [5, 7, 16, 23].

Активность эндотелиальной NO-синтазы могут повышать механические воздействия на эндотелий (увеличение напряжения сдвига на эндотелий), гипоксия, а так же многие вазоактивные вещества (ацетилхолин, адреналин, аденозин, гистамин, брадикинин ВИП и др.) [20, 26]. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует к миоцитам и при-

водит к повышению в их цитоплазме уровня циклического гуанозинмонофосфата и к вазодилатации. Многие работы, преимущественно экспериментального характера, косвенно указывают на то, что наиболее вероятными факторами, вызывающими транзиторное либо стойкое снижение NO-синтазной активности эндотелиоцитов, могут быть избыточные стрессорные [9], гипоксические [3, 4], свободно радикальные [6, 8, 15], иммунные [13] и другие воздействия на эндотелий, приводящие к его функциональному либо морфологическому повреждению. Кроме этого, в педиатрической практике в развитии дисфункции эндотелия нельзя исключить и роль дефицита субстрата eNOS L-аргинина, транзиторный либо стойкий дефицит которого может существенно снизить синтез NO в эндотелиоцитах [10].

Во многих работах, выполненных в терапевтических клиниках кардиологического [5, 12, 24, 25], гастроэнтерологического [21, 22] и нефрологического [1, 11] профиля, выявлены признаки дисфункции эндотелия и другие нарушения метаболизма NO. Имеются отдельные работы, свидетельствующие о формировании дисфункции эндотелия и при ряде соматических заболеваний у детей [17, 19].

Целью данной работы является оценка диагностической значимости теста с реактивной гиперемией

мией в исследовании роли NO в обеспечении зависимой от эндотелия дилатации сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией, врожденными пороками сердца, острыми пиелонефритами и с обострением хронических гастроуденитов.

#### Материалы и методы

Всего находилось под наблюдением 293 ребенка: 240 больных детей обоего пола в возрасте от 8 до 15 лет, проходивших стационарное лечение в условиях УЗ «ДОКБ» г. Гродно и 53 здоровых ребенка (контрольная группа). Все больные были распределены на 4 группы: 1-ая группа (n = 111) - дети, лечившиеся по поводу нейроциркуляторной дистонии, 2-ая группа (n = 14) – больные с врожденными пороками сердца, 3-ья группа (n = 26) – больные с острыми пиелонефритами и 4-ая группа (n = 89) – дети, проходившие лечение в связи с обострением хронического гастроуденита. По половому, возрастному и массо-ростовому показателям все 4 группы детей не отличались между собой (p>0,05). У всех детей в начале и в конце госпитализации была осуществлена электроплетизмографическая оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов предплечья по общепринятой методике [17] в нашей модификации [2]. С этой целью использовали тест с постокклюзионной реактивной гиперемией, характеризующий степень выраженности зависимой от эндотелия дилатации сосудов предплечья в первые 2 минуты после 4-минутной окклюзии кровотока плечевой артерии. Окклюзия кровотока плечевой артерии достигалась путем повышения давления в манжете манометра для измерения артериального давления до 180-200 мм рт. ст. В качестве контроля использовали оценку степени прироста кровотока в предплечье детей в ответ на прием нитроглицерина (0,1 мг/кг), который характеризует состояние эндотелий независимых или миогенных механизмов вазодилатации сосудов предплечья.

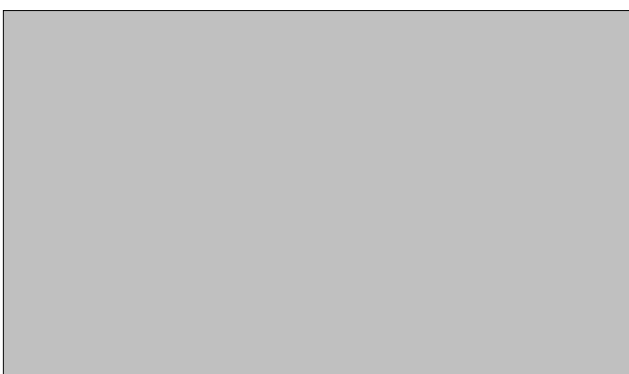
Увеличение пульсового кровотока в предплечье после окклюзии на 10% и ниже трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия, а увеличение пульсового кровотока в предплечье на 19% и выше после приема нитроглицерина трактовали как сохранение способности миоцитов отвечать на действие экзогенного NO или сохранение гуанилатциклазного или эндотелий независимого механизма дилатации сосудов [17]. Данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено (табл.), что у здоровых детей зависимая от эндотелия постокклюзионная дилатация сосудов оказалась сохраненной, так как на первой ми-

нute после окклюзии прирост пульсового кровотока в предплечье, по сравнению с исходными данными, составил  $27,8 \pm 2,81\%$  (p<0,001). У детей с нейроциркуляторной дистонией прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзии на первой минуте оказался ниже, чем в контрольной группе и ниже нормативных значений, но был выше исходных данных на  $8,7 \pm 2,23\%$  (p<0,001).

Прирост пульсового кровотока в предплечье в ответ на окклюзионную пробу по сравнению с данными в контрольной группе ( $27,8 \pm 2,81\%$ ) оказался ниже и составил у детей с врожденными пороками сердца  $7,1 \pm 3,35\%$  (p<0,001), у детей с острым пиелонефритом -  $10,8 \pm 3,91\%$  (p<0,001) и у детей с обострением хронического гастроуденита -  $6,9 \pm 2,90\%$  (p<0,001). У здоровых детей пульсовой кровотоков в предплечье в ответ на прием нитроглицерина на 6 минуте увеличился по сравнению с исходными данными на  $60,7 \pm 4,05\%$  (p<0,001). Прирост пульсового кровотока в предплечье у детей с обострением хронического гастроуденита на 6 минуте после приема нитроглицерина соответствовал нормативным данным, но был ниже аналогичных данных в контрольной группе ( $41,7 \pm 2,70\%$ , p<0,001). Прирост пульсового кровотока в предплечье на 6 минуте после приема нитроглицерина в 1, 2 и 3 группах детей также соответствовал норме и не отличался от аналогичных данных в контрольной группе (p>0,05).



У части детей с исследованной соматической патологией NO-синтазная активность эндотелиоцитов оказалась ниже нормативных данных. Так, прирост пульсового кровотока в предплечье в ответ на окклюзионную пробу был ниже 10% уровня у 45% детей с нейроциркуляторной дистонией, у 57% детей с врожденными пороками сердца, у 50% детей с острыми пиелонефритами и у 53% детей с обострением хронического гастроуденита, что трактовалось как дисфункция эндотелия. Как правило, у детей с дисфункцией эндотелия в 1 группе наблюдали более высокий уровень отягощенности факторами риска атеросклероза, а во 2-ой группе имели место либо начальные признаки сердечной недостаточности, легочной гипертен-

зии, либо обсемененность ротоглоточного кольца патогенной микрофлорой. У детей с пиелонефритами дисфункция эндотелия сопровождалась более выраженной бактериурией и высокой активностью воспалительного процесса. В группе детей с обострением хронического гастроуденита, протекавшего на фоне дисфункции эндотелия, отмечались более выраженный и длительный болевой синдром, высокая частота и степень обсемененности слизистой желудка *Helicobacter pylori* и чаще выявлялось снижение лактазной активности тонкой кишки.

Несмотря на видимые различия в механизмах формирования дисфункции эндотелия у детей с различной соматической патологией, общим для всех больных является формирование в их организме неадекватных условий циркуляции крови, ухудшающих энергообмен и адаптацию больных к окружающей среде и усугубляющих течение основного заболевания.

### Заключение

1. При использовании теста с реактивной гиперемией у всех групп детей с исследуемой соматической патологией, по сравнению с контрольной группой, выявлено снижение NO-синтазной активности эндотелия сосудов ( $p < 0,001$ ). Однако у части детей её снижение не было ниже нормативных значений, в то же время установлено, что у 45% детей с нейроциркуляторной дистонией и у 57% детей с врожденными пороками сердца имеет место NO-синтазная дисфункция эндотелия сосудов. При воспалительных заболеваниях желудка, 12-перстной кишки и почек у 53 и 50% детей, соответственно, также выявлена дисфункция эндотелия сосудов.

2. Установлено, что перспективным направлением в изучении роли NO в обеспечении зависимой от эндотелия дилатации сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией, врожденными пороками сердца, острыми пиелонефритами, а также с хроническими гастроуденитами является использование высокоинформативного, простого в применении и экономически выгодного функционального окклюзионного теста с реактивной гиперемией.

3. Предполагается, что ранняя диагностика дисфункции эндотелия у детей с изученной соматической патологией даст возможность патогенетически более обоснованно подойти к организации мероприятий по профилактике и коррекции зависимого от оксида азота нарушения регуляции сосудистого тонуса у детей. Это позволит предупредить формирование у них ранних форм атеросклероза (при нейроциркуляторной дистонии), развитие сердечной недостаточности, легочной гипер-

тензии, эндокардита (при врожденных пороках сердца), а также снизит риск хронизации воспалительного процесса почек и верхнего отдела пищеварительного тракта.

### Литература

1. Вильчук К.У. Функциональная диагностика зависимой от оксида азота дисфункции эндотелия у детей с пиелонефритами // Дисфункция эндотелия. – Витебск, 2000. – С.115-117.
2. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия. Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно, 2001. – 19с.
3. Власов Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии. Сб. науч. трудов «Патофизиология микроциркуляции и гемостаза» // Санкт-Петербург, 1998. - С. 90-106.
4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 247с.
5. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология, 1998. - № 9. - С.68-80.
6. Зинчук В. В. Проблема формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма // Медицинские новости, 2002. - № 4. - С. 9-14.
7. Лобанок Л. М., Лукша Л. С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты // Медицинские новости, 1999. - №4. - С.21-29.
8. Максимович Н. Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. - Гродно: ГрГМУ, 2004. – 180 с.
9. Максимович Н.Е. Стресс-индуцированная дисфункция эндотелия: патофизиологические аспекты // Дисфункция эндотелия. – Витебск, 2000. – С.138-141.
10. Максимович Н. Е., Маслаков Д. А. Аминокислота L-Аргинин и перспективы ее использования в клинике // Здравоохранение, 2003. - №5. - С. 35 - 37.
11. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек // Вестник академии наук, 1996. - № 7. – С.73-78.
12. Сидоренко Г.И. Ауторегуляция кровообращения и ее клиническое значение // Дисфункция эндотелия. – Витебск, 2000. – С.32-34.
13. Шебеко В. И. Эндотелий и система комплемента. – Витебск, 1999. – 150с.
14. Archer S., Tristani-Firouzi M. Nitric oxide: mechanism of action and role in human pathophysiology // Hypoxia and the Brain. - Burlington, Vermont, 1995. - P.171-193.
15. Beckman J. S. The doubled-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide mediated injury // J. Dev. Physiol., 1991. - V. 15. - P.53-59.
16. Baylis C., Mitruka B., Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage // J. Clin. Invest., 1992. - Vol. 90. – P.278-281.
17. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet, 1992. – Vol.340. – P.1111-1115.
18. Furchgott R.F. Role of endothelium in response of vascular smooth muscle // Circ. Res., 1983. – Vol.53. – P.557 – 573.
19. Goonasekera C.D., Shah V., Rees D.D., Dillon M.J. Nitric oxide activity in childhood hypertension // Arch. Dis. Child., 1997. - London. – P.11-16.
20. Holtz J. Peripheral Circulation: Fundamental Concepts, Comparative Aspects of Control in Specific Vascular Sections, and Lymph Flow // Comprehensive Human Physiology. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996. - Vol.2. - P.1865-1915.
21. Kozawa K., Sarfeh I.J., Tarnawski A. et al. The role of nitric oxide in alcohol-induced injury to the portal hypertensive gastric mucosa // Hepatology, 1993. – Vol.23. – P.930A.
22. Maximovitch N.A. Endotelial disfunktion in children with gastro-duodenal pathology // New Aspects in Hepatology and Gastroenterology.- Freiburg, 1998. - P.175.
23. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev., 1991. – Vol. 43. – P.109-142.
24. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease // Atherosclerosis, 1997. – Vol.129. – P.111-118.
25. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension // Hypertension, 1997. – Vol.29. – Pt.2. – P.274-279.
26. Vanhoutte P. M. Other endothelium-derived vasoactive factors // Circulation, 1993. – Vol.87. - Suppl.V:V9 – V17.