

УДК:616.8-009.86-053.2:611-018.74]-072.7:557.15

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ТЕСТ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ. Сообщение 2

Н.А. Максимович, ассистент кафедры педиатрии №2, к.м.н.
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Проведены исследования по изучению роли оксида азота в регуляции тонуса периферических сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией с помощью функционального теста с аденозинтрифосфатом, которые выявили его высокую диагностическую значимость. Установлено снижение синтеза оксида азота в эндотелии сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией ($p < 0,001$), а внутримышечное введение аденозинтрифосфата способствовало повышению синтеза оксида азота в эндотелии сосудов и устраняло дисфункцию эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, нейроциркуляторная дистония, дети, функциональный тест, аденозинтрифосфат.

The role of nitric oxide in regulation of the peripheral vessels tone in children with neurocirculatory dystonia was estimated by means of the functional test with adenosine triphosphate, which revealed its high diagnostic value. The reduction of nitric oxide synthesis in endothelium in children with neurocirculatory dystonia ($p < 0,001$) was noticed, but intramuscular introduction of adenosine triphosphate contributed to the increase of synthesis of nitric oxide in endothelium and eliminated the endothelium dysfunction in children with neurocirculatory dystonia.

Kew words: endothelium dysfunction, neurocirculatory dystonia, children, functional test, adenosine triphosphate.

Введение

В диагностике и коррекции дисфункции эндотелия может быть с успехом применен аденозинтрифосфат (АТФ). Среди функциональных проб, используемых в диагностике дисфункции эндотелия, он сможет занять одно из важных мест [1, 10].

Это связано с тем, что в последнее время обнаружено, что в эндотелии происходит усиленное потребление и деградация вырабатываемых тромбоцитами аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата. Кроме этого, установлено, что в эндотелии образуются оксид азота (NO), простагландин, фактор гиперполяризующий эндотелий, вазоконстрикторный пептид, эндотелин, осуществляется окислительное дезаминирование катехоламинов и серотонина, а также гидролитическое расщепление ангиотензина I и брадикинина [4, 11]. Важно отметить, что оксид азота в иерархии регуляторных механизмов сосудистого тонуса играет существенную роль и является одним из основных вазодилаторов, вырабатываемых в эндотелии. Транзиторное либо стойкое, но потенциально обратимое снижение его синтеза в эндотелии обычно называют дисфункцией эндотелия [6]. В норме достигается равновесие между основными вазодилаторными (оксид азота, простагландин) и вазоконстрикторными (эндотелины) эффектами биологически активных веществ, образующихся в эндотелии сосудов.

Во-вторых, установлено, что аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат, наряду с изменением давления сдвига, гипоксией и рядом биологически активных веществ (ацетилхолин, брадикинин,

гистамин, серотонин, норадреналин, тромбин, окситоцин, вазопрессин, вазоактивный кишечный пептид и др.) усиливают образование NO в эндотелии сосудов [11]. В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что аденозинтрифосфат обладает вазодилаторными свойствами, суммарный эффект которых зависит от целостности эндотелиального пласта [8]. Доказано, что при реализации эндотелийзависимой вазодилатации аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат, воздействуя на пуринергические рецепторы эндотелиальных клеток подтипа P_{2y} , повышают их NO-синтазную активность [8, 11].

Учитывая выше изложенное, аденозинтрифосфат может быть с успехом применен для создания фармакологической зависимости от эндотелия вазодилатации, так как показано, что не только эндогенные, но и экзогенные адениловые нуклеотиды принимают участие в повышении NO-синтазной активности эндотелия [11].

Следовательно, аденозинтрифосфат может быть использован для диагностики, а возможно, и коррекции, зависимой от оксида азота дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией. Ведь до сих пор нет единого мнения о патогенезе нарушения тонуса сосудов при нейроциркуляторной дистонии. Учитывая высокую распространенность нейроциркуляторной дистонии среди подростков и лиц молодого возраста (до 30-50%) и отсутствие эффективных способов коррекции, изучение данного пограничного состояния между здоровьем и болезнью по-прежнему остается ак-

туальной проблемой современной клинической медицины [2, 3, 5]. Как установлено, при нейроциркуляторной дистонии, как правило, отсутствуют морфологические маркеры повреждения сосудистой стенки. При этом заболевании речь идет о начальных этапах нарушения регуляции сосудистого тонуса. Считают, что нейроциркуляторная дистония представляет собой синдром функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, обусловленный неадекватностью ее регуляции [2, 3, 5]. В этом контексте следует помнить, согласно современным данным, оксид азота принимает участие в регуляции базального, миогенного и (опосредованно) вазомоторного компонентов сосудистого тонуса [4, 7, 11]. Установлено, что NO принимает участие в реализации миогенной ауторегуляции тонуса сосудов в ответ на снижение трансмурального давления (эффект Остроумова–Бейлиса) и в ответ на увеличение давления сдвига, оказываемого текущей кровью на эндотелиальные клетки (эффект Шретценмайера) [7, 11, 13]. Кроме этого, показано, что NO путем ингибирования выброса норадреналина в синаптическую щель модулирует нервные влияния на тонус сосудов [12].

Исходя из этого, есть основания полагать, что внутримышечное введение аденозинтрифосфата [11] может быть важным в коррекции NO-синтазной недостаточности сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Целью нашей работы является клиническая апробация теста с фармакологической реактивной гиперемией после введения аденозинтрифосфата в диагностике дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией, а также оценка терапевтической эффективности использования аденозинтрифосфата для лечения дисфункции эндотелия у данной категории детей.

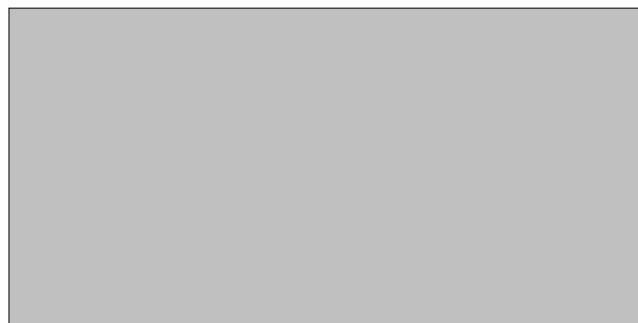
Материалы и методы

Для изучения NO-синтазной вазодилаторной активности эндотелия сосудов предплечья у здоровых детей и у детей с нейроциркуляторной дистонией использована проба с АТФ (АТФ внутримышечно в дозе 0,2 мг/кг массы тела) [1]. С целью контроля сохранности эндотелий независимых гуанилатциклазных механизмов релаксации сосудов использована проба с донором NO - нитроглицерином (нитроглицерин под язык в дозе 0,01 мг/кг массы тела). Вазоактивные эффекты функциональных проб оценивали по приросту реографически мониторированного пульсового кровотока предплечья [9]. Увеличение пульсового кровотока после пробы с АТФ на 10% и более и после приема нитроглицерина на 19% и более считали нормальным [4, 14]. Исследование пульсового кровотока предплечья и центральной гемодинамики при проведении пробы с АТФ и с нитроглицерином осуществляли электроплетизмографически (реографически) на аппарате «Реанализатор РА5-01».

Проба с АТФ выполнена у 111 детей с нейроциркуляторной дистонией обоего пола в возрасте 8-15 лет. По результатам пробы с АТФ все дети с нейроциркуляторной дистонией были разделены на 2 группы: 1-ая группа – с дисфункцией эндотелия включала 45% детей и 2-ая группа – без дисфункции эндотелия или группа сравнения объединила 55% детей. У 23 детей с дисфункцией эндотелия проба с АТФ выполнена в начале и в конце курса внутримышечного введения АТФ. Контрольная группа состояла из 21 практически здорового и редко болеющего ребенка обоего пола в возрасте 8-15 лет. У всех детей для контроля сохранности гуанилатциклазного механизма вазодилатации сосудов выполнена проба с донором NO - нитроглицерином. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием прикладных компьютерных статистических программ.

Результаты и обсуждение

После пробы с АТФ (табл. 1) прирост пульсового кровотока в предплечье у здоровых детей на 9 минуте был максимальным и на 32,6±4,48% превышал исходные данные ($P<0,001$).



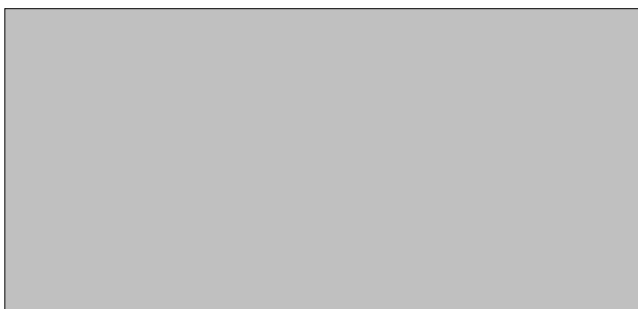
Прирост пульсового кровотока предплечья у детей с нейроциркуляторной дистонией в ответ на введение АТФ был максимальным также на 9 минуте (12,5±3,27%, $P<0,001$), хотя в данной группе у 45% детей пульсовой кровотоков в предплечье после введения АТФ уменьшился. По сравнению с контролем прирост пульсового кровотока в предплечье на 9 и 12 минутах после внутримышечного введения АТФ в группе детей с нейроциркуляторной дистонией был ниже, чем в группе здоровых детей ($P<0,001$). Изменений величин частоты сердечных сокращений, ударного объема кровообращения и артериального давления в течение 15 минутного их мониторирования до и после пробы с АТФ не выявили ($P>0,05$).

В ответ на прием нитроглицерина максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье в обеих группах детей наблюдался на 6 минуте и превышал исходные данные в контрольной группе детей на 67,5±9,53% ($p<0,001$), а в опытной группе - на 60,8±4,98% ($p<0,001$). Это свидетельствует о сохранении независимых от эндотелия механизмов вазодилатации в данных группах детей. В от-

вет на прием нитроглицерина у детей с нейроциркуляторной дистонией на 3 минуте произошло увеличение частоты сердечных сокращений с $78,1 \pm 1,07$ в минуту до $86,0 \pm 1,21$ в минуту ($p < 0,001$) и снижение ударного объема кровообращения с $61,3 \pm 1,88$ мл до $53,5 \pm 1,76$ мл ($p < 0,001$). Аналогичные изменения частоты сердечных сокращений (увеличение с $77,1 \pm 1,38$ в минуту до $85,9 \pm 1,63$ в минуту, $P < 0,001$) и ударного объема кровообращения (снижение с $61,7 \pm 2,3$ мл до $55,9 \pm 2,48$ мл, $P < 0,001$) произошли и в группе здоровых детей на 3 минуте после приема нитроглицерина.

Установлено, что у 45% детей с нейроциркуляторной дистонией максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после пробы с АТФ был менее 10% от исходного уровня и не отличался от исходных данных ($p > 0,05$). Это нами трактовалось как признак дисфункции эндотелия, а выявленную нами реакцию периферических сосудов на введение АТФ у данной группы детей с нейроциркуляторной дистонией считали патологической. Предполагается, что в генезе дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией могут иметь значение транзиторное угнетение NO-синтазной активности эндотелия.

С целью коррекции выявленной нами в стационарных условиях NO-синтазной дисфункции эндотелия у детей были использованы комплексные воздействия на организм ребенка (традиционное медикаментозное лечение нейроциркуляторной дистонии, исключение управляемых факторов риска атеросклероза) на фоне проведения 10-дневного курса внутримышечного введения АТФ в разовой дозе 0,2 мг/кг 1 раз в день (табл. 2).



После курса проведенного лечения пульсовой кровотока в предплечье в ответ на пробу с АТФ у детей с нейроциркуляторной дистонией и с дисфункцией эндотелия увеличился на величину, превышающую 10% по сравнению с исходными данными и на 12 минуте после пробы с АТФ был максимальным ($22,8 \pm 7,69\%$, $p < 0,001$). Следовательно, в соответствии с данными литературы [11] АТФ повышает NO-синтазную активность эндотелия и устраняет дисфункцию эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией.

Заключение

1. У 45% детей с нейроциркуляторной дистонией при использовании функционального теста с аденозинтрифосфатом выявлена дисфункция эндотелия, так как максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после введения АТФ был менее 10% от исходного уровня и не отличался от исходных данных ($p > 0,05$). Использование АТФ в диагностике вазоактивных свойств эндотелия является нетрадиционным диагностическим мероприятием, позволяющим осуществлять раннюю диагностику дисфункции эндотелия у детей.

2. Курс внутримышечного введения АТФ существенно улучшает NO-зависимые дилататорные свойства сосудов у детей с нейроциркуляторной дистонией, нивелируя явления вазоконстрикции, обусловленные дисфункцией эндотелия. Предполагается, что ежедневно создаваемые пиковые концентрации АТФ в крови, как и изменения давления сдвига крови на эндотелий, могут восстанавливать NO-синтазную активность эндотелиоцитов.

3. Выявленная нами дисфункция эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией носит преимущественно транзиторный характер, так как устраняется при включении в схемы лечения детей с нейроциркуляторной дистонией препаратов, стимулирующих NO-синтазную активность эндотелия (АТФ).

Литература

1. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия. Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно, 2001. – 19с.
2. Беляева Л.М. Современные представления о генезе вегетососудистых дистоний у детей // Здоровоохранение. – 1996. - № 1. – С. 7-9.
3. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. // Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. - Мн.: Выш. шк., 2003.–365 с.
4. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - № 9. - С.68-80.
5. Манак Н.А., Гайдук В.Н. Связь между функциональной и органической патологией в кардиологии // Здоровоохранение. – 2001. - №12. – С.24-26.
6. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента // Витебск: ВГМУ, 1999. – 149с.
7. Сидоренко Г.И. Ауторегуляция кровообращения и ее клиническое значение // Дисфункция эндотелия. – Витебск. - 2000. – С.32-34.
8. Стенина О.И., Захарова О.С., Бобрышев Ю.В. Повреждения эндотелия и их роль в патологии сосудистой стенки // Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. – М., 1989. – Т.38. – С.89-133.
9. Cathignol D., Muchada R., Lavandier B., Jossinet J. Noninvasive Cardiac Output Measurements in Anaesthesia, Pain, Intensive, Care and Emergency Medicine (Ed – A. Gullo). – Milano. – 1996. - P. 441-452.
10. 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.
11. 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.
12. Miller V.M. Interactions between neural and endothelial mechanisms in control of vascular tone. News. Physiol. Sci., 1991. – Vol.6. - P.60–63.
13. Palmer R.M.J., Ferrige F.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 1987.– Vol.327. - P.524–526.
14. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol., 1997. – Vol.20. - P.426-432.