

Вазоактивные медиаторы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у детей и подростков

Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Vasoactive mediators of endothelial dysfunction in children and teenagers with hypertension

D.I. Sadykova, E.V. Sergeeva, G.N. Aflyatumova

Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Представлен обзор современных данных о факторах риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков, а также роли эндотелиальной дисфункции в этиологии и патогенезе заболевания.

Ключевые слова: дети, подростки, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин.

This paper reviews an update on risk factors for hypertension in children and teenagers and on a role of endothelial dysfunction in the etiology and pathogenesis of the disease.

Key words: children, teenagers, hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin.

Сердечно-сосудистые заболевания служат главной причиной инвалидизации и смертности на планете, унося ежегодно около 17 млн жизней [1, 2]. Артериальная гипертензия является одной из актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено не только широкой распространенностью в популяции, но и высоким риском сосудистых осложнений, нарушающих трудоспособность людей самого активного возраста и определяющих более половины всех случаев смерти взрослого населения. Тревожит и тот факт, что артериальная гипертензия существенно «помолодела», и ее развитие у детей и подростков уже не является редкостью [3].

Согласно данным научных исследований в настоящее время не более 2–15% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми [4]. В динамике наблюдения среди детского населения всех возрастных групп отмечается рост хронической патологии, частота которой за последнее десятилетие увеличилась на 22%, а ее доля среди всех нарушений здоровья, в частности у школьников, достигла 32%. Многочисленные массовые обследования детской популяции показывают, что распространенность артериальной гипертензии среди детей составляет в зависимости от возраста от 2,4 до 18% [5, 6].

Артериальная гипертензия относительно легко выявляется у взрослых, в то время как у детей и подростков диагностировать ее на ранних, бессимптомных этапах достаточно сложно. Для них хроническое повышение артериального давления не совсем типично. Вариабельность артериального давления у детей связана с очень низкочастотным диапазоном, который определяется гуморальными факторами регуляции. При этом к среднему школьному возрасту наблюдается снижение частоты колебаний артериального давления, что связано с качественными изменениями в уровне регуляции показателя. Нередко наблюдается нестойкое повышение давления с его нормализацией в более старшем возрасте. Поэтому в большинстве случаев для подростков знак равенства между артериальной гипертензией и гипертонической болезнью не правомочен [7].

Генез развития артериальной гипертензии сложен, поскольку обусловлен многообразными гемодинамическими и патофизиологическими сдвигами, нарушающими физиологическое равновесие между прессорными и депрессорными системами организма. Каковы бы ни были патогенетические механизмы, они приводят к нарушению ауторегуляции кровообращения, которая находится под контролем нейрогуморальных факторов. Из них наиболее значимыми для развития артериальной гипертензии, в том числе у детей и подростков, являются функциональное состояние ЦНС, а из гуморальных факторов — прессорные медиаторы (катехоламины, ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Делеционный полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента опосредованно, через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует развитию заболевания у детей и подростков и вносит вклад в раннюю стабилизацию артериального дав-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5: 193–197

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Сергеева Елена Владимировна — ст. лаб. той же каф.

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11,

Афлятумова Гульфия Нагимовна — врач-кардиолог Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ления на высоких цифрах. Имеются данные, что у 17–25% подростков артериальная гипертензия приобретает прогрессирующее течение с формированием гипертонической болезни [8, 9].

В настоящее время исследователями установлено, что появление артериальной гипертензии свойственно преимущественно подростковому периоду, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и наблюдается мощный гормональный всплеск. Напряжение адаптационных механизмов, связанных с нейрогуморальными изменениями и высокой частотой дисфункции вегетативной нервной системы, является одной из основных патогенетических составляющих повышения артериального давления [10]. Сердечно-сосудистая система активно участвует во всех приспособительных реакциях организма, а ее функциональные возможности уменьшаются с ухудшением адаптации [11]. Показано, что начало систематического обучения сопровождается у детей низкими адаптационными возможностями, снижением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. За период обучения возрастает количество детей с нарушениями вегетативного гомеостаза, увеличивается распространенность функциональных отклонений, обусловленных нарушениями вегетативной регуляции [12]. Именно в подростковом возрасте вегетативная составляющая в возникновении артериальной гипертензии является самой сильной [13, 14].

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ. Поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности тела человека [15, 16].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты – оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин, простагландин E₂, эндотелиальный фактор гиперполяризации; вазоконстрикторы и проагреганты – эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, серотонин, простагландин F_{2α}, лейкотриены C₄, D₄, тромбоксан A₂; гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста. Эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [17].

Эндотелий выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: 1) тонуса сосудов (вазодилатация/вазо-

констрикция); 2) анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); 3) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляция сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); 4) процессов гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). В упрощенном виде можно выделить основные причины, вызывающие гормональную реакцию эндотелиальной клетки: изменение скорости кровотока; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин). В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие.

Установление важной роли оксида азота в регуляции различных физиологических и биохимических процессов является одним из наиболее ярких открытий последних лет. Это открытие имеет фундаментальное значение и позволяет по-новому подойти к пониманию молекулярного механизма физиологических процессов в клетках. В организме оксид азота синтезируется клетками из L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Существуют три известных вида NO-синтаз: I тип (nNOS) – нейрональная, II тип (iNOS) – индуцибельная, III тип (eNOS) – эндотелиальная. NO-синтазы I и II типов представляют собой ферменты, расположенные в эндотелиоцитах, нейронах, тромбоцитах, нейтрофилах и других клетках. Их активность зависит от присутствия кальция и кальмодулина и обеспечивает нейропередачу в нитригергических нейронах, релаксацию кровеносных сосудов и гладкомышечных органов, антиадгезию и антиагрегацию циркулирующих клеток крови, регуляцию синтеза и секреции гормонов. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия. В гладкомышечных клетках гуанилатциклаза превращает оксид азота в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в том числе венечных артерий [18].

Установлено, что NO является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и артериальное давление [19].

Нарушение NO-зависимой релаксации артерий может быть вызвано генетически обусловленным снижением продукции оксида азота за счет нарушения NO-оксидазной активности эндотелия, а также быть результатом его ускоренной деградации при оксидативном стрессе.

Уровень NO в периферической крови детей с вегетативной дисфункцией находится в широком диапазоне — от отсутствия до чрезвычайно высокого содержания, но при этом практически у всех больных в крови снижен уровень L-аргинина, что свидетельствует о напряжении в работе NO-синтезирующей системы. Уровень NO связан с активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также прямо коррелирует с интенсивностью фагоцитоза, что, возможно отражает состояние компенсации системы L-аргинин—NO в ситуации оксидативного стресса [20]. В настоящее время накопилось достаточно доказательств, что усиление деятельности аргиназы играет роль в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонии. Так, при лечении гипертензивных крыс ингибитором аргиназы было показано снижение кровяного давления и улучшение функции сосудов [21].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H₂ и тромбоксан A₂. Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Эндотелин-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но в отличие от других эндотелинов (-2, -3) может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах. Он оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен. К другим вазоконстрикторным агентам относятся ангиотензин II, тромбоксан A₂, простагландин F_{2α}, непосредственно действующие на гладкомышечные клетки. Установлено, что эндотелин является важным фактором регулирования коронарного сосудистого тонуса путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO и эндотелина-1.

Эндотелин вовлекается в патологический процесс на наиболее ранних стадиях гипертонической болезни. При артериальной гипертензии продукция эндотелинзависимого релаксирующего фактора (NO) снижается, а эндотелина нарастает, способствуя гипертрофии сосудистой стенки [22]. По данным Л.А. Лапшиной и соавт. (2009), уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях гипертонической болезни достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции у больных является снижение эндотелинзависимой дилатации артерий. Хотя эндотелинзависимое расслабление гладких мышц

сосудов при гипертензии подавлено, синтез и освобождение NO эндотелиальными клетками не нарушены, что можно рассматривать как компенсаторный феномен [23].

Таким образом, по современным представлениям, эндотелию сосудистой стенки и соответственно общепериферическому сопротивлению сосудистой стенки отводится ключевая роль в развитии артериальной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция, генез которой окончательно не установлен, является одним из ведущих патогенетических механизмов реализации заболевания. Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция, вследствие которой происходят снижение синтеза вазодилаторов и гиперпродукция вазопрессоров, может быть первичным звеном в патогенезе артериальной гипертензии. С другой стороны, нарушение функций эндотелия может быть вторичным, поскольку органом-мишенью при гипертонической болезни является эндотелий [24, 25]. Повреждение сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция имеют место у каждого второго подростка с артериальной гипертензией и у каждого четвертого подростка с высоким нормальным артериальным давлением. Наибольшая частота нарушений функции эндотелия установлена у детей и подростков при наличии наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, повышенного артериального давления и избыточной массы тела [26–28].

Начальные этапы развития артериальной гипертензии могут характеризоваться высоким нормальным уровнем артериального давления в диапазоне от 90-го перцентиля, но меньше значений 95-го перцентиля для данного возраста, роста и пола. Проведенное исследование показало взаимосвязь центральной гемодинамики и функциональной активности сосудистого эндотелия. Авторы предположили, что у подростков с высоким нормальным уровнем артериального давления имеют место различные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, которые зависят от состояния системного кровообращения. У подростков с гиперкинетическим типом гемодинамики повышенная десквамация эндотелия в сочетании с истощением синтезирующих ресурсов клеток приводила к угнетению образования NO сосудистой выстилкой, а уровень маркеров эндотелиальной дисфункции зависел от показателей сократительной способности миокарда левого желудочка. При гипокинетическом типе центральной гемодинамики активация эндотелиоцитов, связанная с эпизодами повышения артериального давления, приводила к увеличению синтеза NO. Эндотелиальная дисфункция при этом была следствием биохимического повреждения клеток активными метаболитами NO. Полученные результаты позволили предположить, что дисфункция эндотелия у подростков с высоким нормальным уровнем артериального давления носит вторичный характер [29].

Патологические изменения функции эндотелия являются независимым предиктором неблагоприятного прогноза, и эндотелий представляется идеальной мишенью для терапии. Цель терапии при эндотелиальной дисфункции — устранение парадоксальной вазоконстрикции и с помощью повышенной доступности NO в стенке сосудов создание защитной среды в отношении факторов, приводящих к сердечно-сосудистому заболеванию. Основной задачей является улучшение доступности эндогенного NO, благодаря ингибированию его распада или стимуляции NOS [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аронов Д.М., Бубнова М.Б.* Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика* 2010; 1: 11–17. (Aronov D.M., Bubnova M.B. The real way to reduce Russia's death rate from coronary heart disease. *Kardiosomatika* 2010; 1: 11–17.)
2. *Оганов Р.Г., Масляникова Г.Я.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология* 2007; 1: 4–7. (Oganov R.G., Maslyanikova G.Ya. Prevention of cardiovascular disease — the real way to improve the demographic situation in Russia. *Kardiologiya* 2007; 1: 4–7.)
3. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков М 2009; 25. (Recommendations GFCF and Association of Children's Cardiology Russia for diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Moscow 2009; 25.)
4. *Баранов А.А.* Состояние здоровья детей в Российской Федерации. *Педиатрия* 2012; 91: 3: 9–14. (Baranov A.A. The health status of children in the Russian Federation. *Pediatriya* 2012; 91: 3: 9–14.)
5. *Anyaegbu E.I., Dharnidharka V.R.* Hypertension in the teenager. *Pediatric Clinics of North America* 2014; 61: 1: 131–151.
6. *Halldorsson T., Gunnarsdottir I., Birgisdottir B.E. et al.* Childhood growth and adult hypertension in a population of high birth weight. *Hypertension* 2010; 58: 1: 8–15.
7. *Thiering E., Brüske I., Kratzsch J. et al.* Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J Hypert* 2012; 30: 6: 1114–1121.
8. *Litwin M., Michalkewicz J., Gackowska L.* Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 4: 331–339.
9. *Bucher B.S., Ferrarini A., Weber N. et al.* Primary hypertension in childhood. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 5: 444–452.
10. *Акарачкова Е.С., Вершинина С.В.* Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков. *Педиатрия* 2011; 90: 6: 129–136. (Akarachkova E.S., Verшинina S.V. Vegetative dystonia syndrome in modern children and adolescents. *Pediatriya* 2011; 90: 6: 129–136.)
11. *Подлевских Т.С.* Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с различным уровнем адаптации. *Педиатрия* 2012; 91: 13: 54–57. (Podlevskih T.S. Functional parameters of the cardiovascular system in young children with different levels of adaptation. *Pediatriya* 2012; 91: 13: 54–57.)
12. *Звездина И.В.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей в динамике обучения в начальной школе. *Рос педиат журн* 2009; 2: 19–22. (Zvezdina I.V. The functional state of the cardiovascular system in the dynamics of children of primary school. *Ros pediat zhurn* 2009; 2: 19–22.)
13. *Плотникова И.В., Безляк В.В., Трушкина И.В.* Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. *Педиатрия* 2010; 89: 3: 45–51. (Plotnikova I.V., Bezlyak V.V., Trushkina I.V. Features of indicators of daily monitoring of blood pressure in adolescents with essential hypertension. *Pediatriya* 2010; 89: 3: 45–51.)
14. *Шкапо В.Л., Пенькова М.Ю., Резник Л.А.* Место суточного мониторирования артериального давления в клинической практике. *Экспериментальный журнал* 2011; 4: 53: 103–109. (Shkapo V.L., Pen'kova M.Yu., Reznik L.A. Place of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Ekspirim klin med* 2011; 4: 53: 103–109.)
15. *Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др.* Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть I). *Вестн соврем клин мед* 2009; 2: 41–46. (Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part I). *Vestn sovrem klin med* 2009; 2: 41–46.)
16. *Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н. и др.* Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть II). *Вестн соврем клин мед* 2009; 3: 43–48. (Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N. et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II). *Vestn sovrem klin med* 2009; 3: 43–48.)
17. *Зволинская Е.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А. и др.* Связь толщины интимы-медии сонных артерий с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин. *Кардиология* 2012; 8: 54–60. (Zvolinskaya E.Yu., Rozanov V.B., Aleksandrov A.A. et al. Communication intima-media thickness of the carotid arteries with risk factors for cardiovascular disease in young men. *Kardiologiya* 2012; 8: 54–60.)
18. *Гребенкина И.А., Маянская С.Д., Попова А.А. и др.* Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом. *Практ мед* 2011; 4: 25–28. (Grebenskina I.A., Mayanskaya S.D., Popova A.A. et al. Status of vasomotor endothelial function in young persons with a history of hypertension by history. *Prakt med* 2011; 4: 25–28.)
19. *Wood K.C., Cortese-Krott M.M., Kovacic J.C. et al.* Circulating blood endothelial nitric oxide synthase contributes to the regulation of systemic blood pressure and nitrite homeostasis. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology* 2013; 33: 8: 1861–1871.
20. *Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Сидорик Е.П. и др.* Содержание оксида азота в периферической крови детей

- и подростков с вегетативными дисфункциями. Педиатрия 2007; 86: 2: 15–19. (Maydannik V.G., Haytovich N.V., Sidorik E.P. et al. The content of nitric oxide in the peripheral blood of children and adolescents with autonomic dysfunction. *Pediatrics* 2007; 86: 2: 15–19.)
21. Popovici B., Brumaru O. Correlation between essential hypertension and carotid intima media thickness in children. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 1: 85–90.
 22. Kallio R., Jokinen E., Saarinen M. et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circulation* 2010; 3: 196–203.
 23. Черная Н.Л., Иванова И.В., Истомин А.В. Функциональные свойства эндотелия периферических сосудов у детей подросткового возраста. *Кардиология* 2012; 8: 61–65. (Chernaya N.L., Ivanova I.V., Istomin A.V. Functional properties of peripheral vascular endothelium in children adolescence. *Kardiologiya* 2012; 8: 61–65.)
 24. Дряпкина О.М., Дикур О.Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2010; 1: 49–53. (Drapkina O.M., Dikur O.N. Correction of endothelial dysfunction: focus on lipid-lowering therapy. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sudov* 2010; 1: 49–53.)
 25. Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью. *Педиатрия* 2013; 92: 2: 21–23. (Zanina E.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A. Endothelial function in term infants born to women with hypertension. *Pediatrics* 2013; 92: 2: 21–23.)
 26. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте. *Лечащий врач* 2009; 8: 29–32. (Agapitov L.I. Diagnosis and treatment of hypertension in childhood. *Lechashchiy vrach* 2009; 8: 29–32.)
 27. Агапитов Л.И. Диагностика и лечение артериальной гипертензии в детском возрасте. *Лечащий врач* 2009; 9: 56–58. (Agapitov L.I. Diagnosis and treatment of hypertension in childhood. *Lechashchiy vrach* 2009; 9: 56–58.)
 28. Розанов В.Б. Эпидемиология артериальной гипертензии в подростковой популяции. *Качество жизни. Медицина. Болезни подростков*. М 2008; 1: 24: 8–13. (Rozanov V.B. Epidemiology of hypertension in the adolescent population. *Quality of life. Medicine. Diseases of teenagers*. Moscow 2008; 1: 24: 8–13.)
 29. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Бусова О.А. и др. Взаимосвязь гемодинамического профиля и функционального состояния сосудистого эндотелия у подростков с высоким нормальным артериальным давлением. *Педиатрия* 2008; 87: 2: 15–18. (Andrianova E.N., Ryivkin A.I., Busova O.A., et al. Correlation of hemodynamic profile and functional state of the vascular endothelium in adolescents with high normal blood pressure. *Pediatrics* 2008; 87: 2: 15–18.)
 30. Глобальное резюме по гипертензии. *ВОЗ*, 2013; 40. (Global summary of Hypertension. *VOZ* 2013; 40.)

Поступила 30.06.2015