

В.В. Березний, І.В. Романкевич

Вивчення функціонального стану ендотелію за допомогою комплексу показників проби з реактивною гіперемією

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.2(74):112-115; doi 10.15574/SP.2016.74.112

Діагностика ендотеліальної дисфункції є ключовим моментом у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань. У наукових дослідженнях при вивченні стану ендотелію використовується проба з реактивною гіперемією (РГ) на плечовій артерії з визначенням показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної дилатації. Проте недоліком цього показника є неврахування величини артерії. Відомо, що малі артерії дилатують більше, великі – в меншій мірі, що ускладнює порівняння результатів між різними пацієнтами.

Метою дослідження було вивчити стан ендотелію судин з використанням комплексу показників у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), які є групою ризику щодо розвитку ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 40 дітей, хворих на ЮРА, які проходили лікування на базі відділення дитячої кардіоревматології Київської міської дитячої лікарні №1 та КЗ «Київська обласна лікарня», м. Боярка.

Результати. У процесі дослідження виявлено розвиток ендотеліальної дисфункції зі зміною показників ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), РГ та коефіцієнта вазодилатації (КВ). Відмічено одночасну зміну як ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, так і коефіцієнта вазодилатації. Не виявлено патологічних змін напруження зсуву ендотелію у хворих дітей порівняно із здоровими.

Висновки. Оцінку стану ендотелію необхідно проводити за допомогою комплексу показників (ЕЗВД, РГ, КВ), що дозволяє уникнути діагностичних помилок під час проведення проби з РГ.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, реактивна гіперемія, ендотелійзалежна вазодилатація, напруження зсуву, коефіцієнт вазодилатації.

Вступ

Ендотелій судин визнаний одним з найважливіших компонентів регулювання роботи не лише судинної стінки, а й усієї серцево-судинної системи. На сьогодні ендотелій вважається різновидом ендокринного органу через здатність виділяти велику кількість активних факторів.

Ендотеліальна відповідь є індивідуальним фактором ризику серцево-судинних подій [6]. «Програмована» мінливість роботи ендотелію визначає довготривалий ризик розвитку серцево-судинних захворювань [9], для яких ендотеліальна дисфункція є ключовим елементом розвитку, першим етапом розвитку серцево-судинного континуума [5,8,11]. Н.И. Гончаренко (2010) розглядає дисфункцію ендотелію як субклінічний маркер серцево-судинної патології [4]. Саме тому науковцями та дослідниками постійно розробляються все нові лабораторні та інструментальні методи дослідження стану ендотелію, які будуть точніші за попередні. Особлива увага приді-

ляється розробці неінвазивних способів діагностики. У світовій практиці є досвід використання автоматизованих інструментальних методів дослідження (рис.), проте проведення проби з реактивною гіперемією (РГ) можливе з використанням звичайних УЗ-сканерів та манжетки для вимірювання артеріального тиску.

Основними проявами дисфункції ендотелію є порушення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) [3]. Саме цей показник використовується найчастіше. Дещо рідше використовується визначення величини РГ. Водночас у науковій літературі є окремі дані про використання коефіцієнта вазодилатації (КВ) та напруження зсуву (НЗ). Причини пошуку нових критеріїв для оцінки ендотеліальної дисфункції зумовлені тим, що ступінь дилатації судин залежить від її діаметра. Великі судини мають менший приріст дилатації порівняно з артеріями малого діаметра, навіть за відсутності ендотеліальної дисфункції. Використання КВ дозволяє уникнути помилок при порівнянні

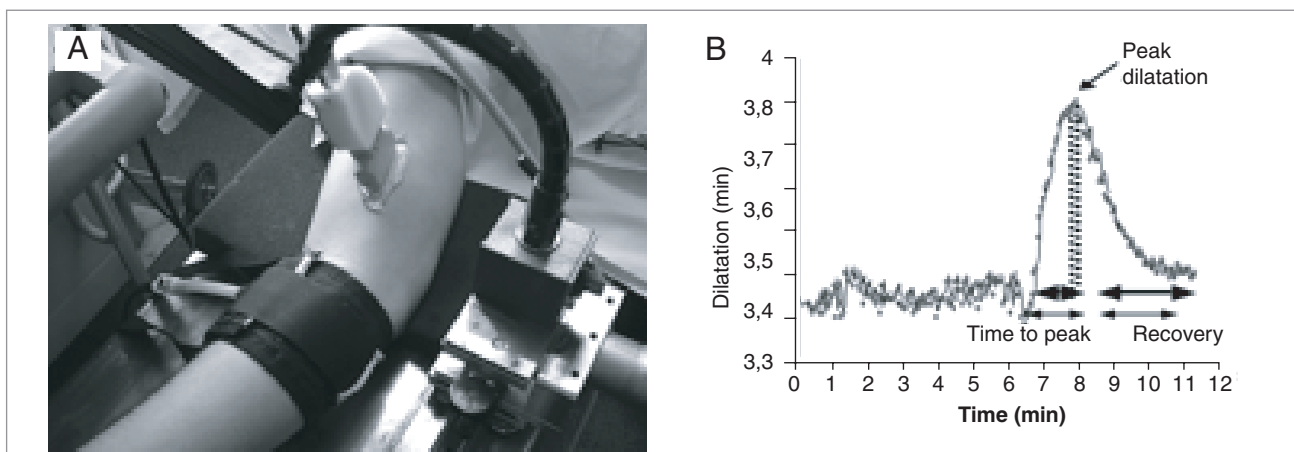


Рис. Система для визначення стану ендотеліальної дисфункції на плечовій артерії

показників ендотеліальної функції у різних пацієнтів. Важливим є використання цього принципу у дітей, оскільки діаметр плечової артерії збільшується з віком.

Численними науковими дослідженнями показано початок формування ендотеліальної дисфункції в окремих категоріях дітей та підлітків, однією з яких є діти, хворі на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) [1,2,10,11].

Метою дослідження було вивчити стан ендотелію судин з використанням комплексу показників у дітей, хворих на ЮРА, які є групою ризику щодо розвитку ендотеліальної дисфункції.

Матеріал і методи дослідження

Нами було обстежено 40 дітей, хворих на ЮРА, 20 хлопчиків та 20 дівчаток. Хворі діти перебували на лікуванні в кардіоревматологічному відділенні Київської міської дитячої лікарні №1 та Київської обласної дитячої лікарні (м. Боярка) протягом 2013–2015 років. Середній вік основної групи склав $11,87 \pm 0,56$ року, середня тривалість захворювання – $3,45 \pm 0,6$ року.

Діагноз ЮРА виставлявся відповідно до критеріїв Американського ревматологічного коледжу (1987), використано класифікацію ЮІА ІІАІ (2001), яка вказується в Уніфікованому клінічному протоколі допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (наказ МОЗ України № 832 від 22.10.2012).

Переважно суглобова форма з розвитком поліартриту спостерігалась у 20 (50%), олігоартриту – у 13 (32,5%), системна форма захворювання – у 7 (17,5%) пацієнтів, з них в кожному випадку з ураженням суглобів – поліартритом. Зміни у внутрішніх органах у вигляді увеїту проявлялися у двох пацієнтів, міокардиту – у трьох, спленомегалії та системного остеопорозу – у двох. Найчастіше у хворих дітей спостерігалась низька (І ст.) активність захворювання – 18 (45%) випадків, мінімальна активність та відсутність активності (0–І ст.) – у 8 (20%), середня активність (ІІ ст.) – у 8 (20%), висока активність (ІІІ ст.) – у 6 (15%) пацієнтів.

На момент обстеження 28 (70%) пацієнтів отримували базисну терапію метотрексатом у середній дозі $13,57 \pm 0,86$ мг/тиждень, з них двоє лікувались методжеком шляхом підшкірних ін'єкцій по 5 та 10 міліграмів. Додатково всім дітям, які отримували метотрексат, обов'язково призначали фолієву кислоту в середній дозі $2,6 \pm 0,18$ мг/тиждень в 1–4 прийоми.

Пацієнти обстежувались на різних етапах захворювання: від моменту первинного звернення, при повторних госпіталізаціях та при різній тривалості захворювання (від 1,5 міс. до 10 років). Вибір хворих для дослідження здійснювався випадково.

Групу контролю склали 30 практично здорових дітей, по 15 дівчаток та хлопчиків, подібного віку з проявами функціональної диспепсії, які проходили лікування у відділенні гастроентерології Міської дитячої клінічної лікарні №1 м. Києва.

Визначення функціонального стану ендотелію проводили за допомогою УЗ-сканера En Visor 5000 (Philips) з лінійним датчиком 7,5 Гр в режимі постійного випромінювання (рекомендації АНА Scientific Statement, Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the AHA) [5]. Дослідження проводилось вранці, натще, в тихій, теплій кімнаті з приглушеним світлом, за одну добу напередодні виключався прийом вазоактивних препаратів, кави, міцного чаю, енергетичних напоїв. Дівчаткам проба не проводилась під час менструації. УЗ-датчик розміщувався вздовж довгої осі артерії вище ліктьової ямки, хворому в положенні лежачи на спині у зручній позі. Манжета тонометра для імітації вазоконстрикції накладалась нижче ліктьової ямки. Безпосередньо перед проведенням проби проводилось вимірювання АТ, діаметра артерії та швидкісних показників. Роздування манжети відбувалось до показника, який на 50 мм рт. ст. перевищував рівень АТ пацієнта протягом 4,5–5 хвилин. Після швидкого здування манжети проводилося визначення діаметрів артерії та швидкісних показників кровотоку безпосередньо після дефляції на 60 с і 5 хв. у режимі постійного УЗ-контролю судини.

За нормальних умов напруження зсуву (тангенціальний тиск руху крові на ендотеліальні клітини) виступає основним стимулом синтезу NO ендотелієм. Зростання швидкості руху крові викликає деформацію апікальної поверхні ендотеліоцитів, що викликає посилення ними синтезу NO та дилатацію судини, що спрямовано на забезпечення адекватного кровопостачання при підвищенні потреб органів і тканин. Збільшення напруження зсуву свідчить про порушення з боку ендотеліальних клітин, зменшення їх чутливості та зниження продукції NO. Також синтез оксиду азоту посилюється при розвитку вазоспазму, який імітується під час проби з РГ на плечовій артерії. Порушення ЕЗВД вказує на безпосереднє порушення синтезу головного ендотеліїрелаксуючого фактора.

Визначення стану ендотелію здійснювали за наступними показниками.

Ендотеліїзалежна вазодилатація плечової артерії:

$$ЕЗВД = (D_{пд} - D_{в}) / D_{в} \times 100 [\%],$$

де $D_{пд}$ – діаметр артерії після дефляції, $D_{в}$ – вихідний діаметр артерії. Показник ЕЗВД менше 10% розцінювався як патологічний.

Реактивна гіперемія:

$$РГ = (V_{пд} - V_{в}) / V_{в} \times 100 [\%],$$

де $V_{пд}$ – швидкість кровотоку після дефляції, $V_{в}$ – вихідна швидкість.

Напруження зсуву (НЗ):

$$(\tau, НЗ) : \tau = 4\eta V / D,$$

де η – в'язкість крові, V – максимальна швидкість кровотоку, D – діаметр плечової артерії.

Коефіцієнт вазодилатації (КВ), або коефіцієнт чутливості ендотелію до НЗ: $КВ = (\Delta D / D_{в}) / (\Delta \tau / \tau_{в})$,

де ΔD – зміна діаметра плечової артерії, $D_{в}$ – вихідний рівень плечової артерії, $\Delta \tau$ – зміна НЗ, $\tau_{в}$ – вихідний показник НЗ.

Таблиця 1

Показники проби з реактивною гіперемією у здорових та хворих на ЮРА дітей

Показник	Здорові діти (n=30)		Хворі на ЮРА (n=40)	
	після дефляції	5 хв.	після дефляції	5 хв.
	M±m			
ЕЗВД, %	14,03±0,7	12,98±0,54	12,48±1,3**	5,09±1,38**
РГ, %	29,4±2,47	22,8±2,42	25,78±2,5*	0,23±2,4*

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Таблиця 2

Показники НЗ у здорових та хворих на ЮРА дітей, у.о. (M±m)

Показник	Вихідний показник	Після дефляції
Здорові діти, n=30	6,98±0,34	8±0,33
Хворі на ЮРА, n=40	7,46±0,29	8,5±0,23

Для статистичної обробки отриманих результатів було використано програми Statistica 6.0 та Microsoft Excel. У процесі статистичного аналізу даних визначались середні показники з похибкою (M±m), коефіцієнт Стюдента (t), двобічний коефіцієнт кореляції Пірсона (r), які розглядалися як достовірні і вказувались при p<0,05, χ^2 та відносний ризик порушення, а також багатofакторний регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення вимірювань діаметрів плечової артерії після дефляції та на 5 хвилини й обчислення результатів, нами було отримано наступні середні дані (табл. 1). Як видно з таблиці, у хворих на ЮРА дітей виявлено ознаки дисфункції ендотелію за результатами показників ЕЗВД, РГ порівняно із здоровими дітьми. Діти, хворі на ЮРА, мали достовірно нижчий середній показник дилатації артерії порівняно із здоровими на початку проби. Також у них спостерігалось достовірно менше число випадків нормальної реакції плечової артерії порівняно із здоровими дітьми

(14(37,84%); $\chi^2=20,62$, p<0,001; ВР 2,16:122,23). Слід зауважити, що у 10 (26,96%) хворих спостерігався розвиток спазму плечової артерії ($\chi^2=13,48$, p<0,001; ВР 1,29: 89,6), що свідчить про виразне порушення з боку ендотелію.

Ми не отримали достовірних відмінностей у величині НЗ між хворими та здоровими дітьми (табл. 2.). Майже однаковим був і приріст НЗ в обох групах, який у здорових склав 1,02 у.о., у хворих — 1,04 у.о.

На основі отриманих результатів можна висловити думку про те, що розвиток порушення вазорегулюючої функції ендотелію відбувається не через порушення синтезу NO, а внаслідок зменшення його біодоступності, адже при однакових значеннях НЗ виникає різна відповідь та ступінь дилатації плечової артерії у здорових дітей та хворих на ЮРА.

Висновки

1. У дітей, хворих на ЮРА, виявлено достовірно погіршення стану ендотелію порівняно із здоровими дітьми.
2. Оцінку стану ендотелію необхідно проводити за допомогою комплексу показників (ЕЗВД, РГ, КВ), що допоможе уникнути діагностичних помилок під час проведення проби з РГ.
3. Не отримано відмінностей у результатах визначення НЗ між здоровими та хворими дітьми, але подальше використання показника НЗ у дитячій практиці потребує детального вивчення та виявлення процесів нормальної реалізації функції ендотелію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний В. В. Функціональний стан ендотелію у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит / В. В. Бережний, І. В. Романкевич // Совр. педиатрия. — 2014. — № 2 (48) — С. 81—86.
2. Бережний В.В. Ювенільний ревматоїдний артрит і атеросклероз: нові погляди на два захворювання / В. В. Бережний, І. В. Романкевич // Совр. педиатрия. — 2011. — № 5 (39). — С. 126—130.
3. Виноградов А. А. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани : автореферат дис. ... канд. мед. наук / А. А. Виноградов. — Санкт-Петербург, 2006.
4. Гончаренко Н. И. Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей / Н. И. Гончаренко // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (13). — С. 50—51.
5. Клименко М. О. Атеросклероз як запалення / М. О. Клименко, Ю. О. Атаман // Експериментальна та клінічна медицина. — 2007. — № 4. — С. 4—12.
6. A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics / Kavey Rae-Ellen W., Allada Vivek, Stephen R. Daniels [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2710—2738.
7. AHA Scientific Statement, Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association / E. M. Urbina, R. V. Williams, B. S. Alpert [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 919—950.
8. Effects of Low-dose Prednisolone on Endothelial Function, Atherosclerosis, and Traditional Risk Factors for Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis — A Randomized Study / Hafstrom I., Rohani M., Deneberg S. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34. — P. 1810—1816.
9. Leeson Paul Pediatric Prevention of Atherosclerosis: Targeting Early Variation in Vascular Biology / Paul Leeson // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119. — P. 1204—1206.
10. Lymphopenia is a risk factor in the progression of carotid intima-media thickness in juvenile-onset systemic lupus erythematosus / Huang Yu-Lin, Chung Hung-Tao, Chang Chee-Jen [et al.] // Arthritis & Rheumatism. — 2009. — Vol. 60, Issue 12. — P. 3766—3775.
11. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / P. E. Westerweel, R. Luyten, H. A. Koomans [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2007. — Vol. 56, Issue 5. — P. 1384—1396.

Изучение функционального состояния эндотелия с помощью комплекса показателей пробы с реактивной гиперемией**В.В. Бережной, И.В. Романкевич**

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Диагностика эндотелиальной дисфункции является ключевым моментом в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В научных исследованиях при изучении состояния эндотелия используется проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии с использованием показателя с эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатацией артерии. Однако недостатком этого показателя является неучет величины артерии, а как известно, что малые артерии дилатируют более, крупные — в меньшей степени, что затрудняет сравнение результатов между различными пациентами.

Целью исследования было изучить состояние эндотелия сосудов с использованием комплекса показателей у детей, больных ЮРА, которые являются группой риска по развитию эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 больных ЮРА детей, проходивших лечение на базе отделения детской кардиоревматологии Киевской городской детской больницы №1 и КП «Киевская областная больница», г. Боярка.

Результаты. В процессе исследования выявлено развитие эндотелиальной дисфункции с изменением показателей эндотелийзависимой вазодилатации, реактивной гиперемии и коэффициента вазодилатации. Отмечено одновременное изменение как эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, так и коэффициента вазодилатации. Не обнаружено патологических изменений напряжения сдвига эндотелия у больных детей по сравнению со здоровыми.

Выводы. Оценивать состояние эндотелия необходимо при помощи комплекса показателей (ЭЗВД, РГ, КВ), что поможет избежать диагностических ошибок во время проведения пробы с реактивной гиперемией.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, реактивная гиперемия, эндотелий, вазодилатация, напряжение сдвига, коэффициент вазодилатации.

The study of the functional state of the endothelium via a complex of markers with reactive hyperemia**V. Berezhniy, I. Romankevych**

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Diagnosis of endothelial dysfunction is a key point in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In scientific research the study of the state of the endothelium used test with reactive hyperemia of brachial artery which present as the value of endothelium dependent and independent artery dilatation. However, the disadvantage of this marker is ignoring the size of arteries, well know that small arteries has a greater degree of dilation more than big arteries, this fact making difficult to compare results between different patients.

The aim of our study was to examine the state of endothelium using a complex of markers, compare them informative in children with JRA who are at risk for the development of endothelial dysfunction.

Materials and Methods. The study was included 40 children with juvenile rheumatoid arthritis who were treated at the department of children's cardiorheumatology Kyiv City Children's Hospital #1 and Kiev Regional Hospital m. Boyarka.

Results. The study found a development of endothelial dysfunction changes in endothelium dependent vasodilation, reactive hyperemia and coefficient of vasodilation. Simultaneous marked change of endothelium vasodilation of the brachial artery and coefficient of vasodilatation. There were no pathological changes in endothelial shear stress in patients compared with healthy children.

Conclusions. Evaluate the state of the endothelium is necessary with the help of a set of indicators (RH, EDVD, VC) that will help to avoid diagnostic mistakes during the test with the reactive hyperemia.

Key words: endothelial dysfunction, reactive hyperemia, endothelium dependent vasodilation, tension shear, coefficient of vasodilation.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Романкевич Ивана Васильевна — ассистент каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 2.02.2016 г.