

Н.И. Гончаренко, отделение функциональной диагностики ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей



Н.И. Гончаренко

Неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний среди населения всех возрастных групп, включая детей и подростков, и высокая смертность определяют актуальность ранней диагностики и профилактики данной патологии, а также своевременных способов предупреждения вторичных органических поражений. Важность этого вопроса обусловлена значением сосудистой системы в поддержании гомеостаза организма, вовлечением сосудов в патологический процесс при большинстве заболеваний. В многочисленных научно-исследовательских работах было доказано, что еще на доклиническом этапе выявляются гемодинамические изменения, характеризующиеся сосудистой и клеточной активацией. Наиболее ранние нарушения возникают на уровне микроциркуляции. Таким образом, сосуды вовлечены в адаптивные реакции организма еще на стадии формирования заболевания. Бессимптомное течение начального периода сосудистых поражений способствует несвоевременной диагностике и неадекватной терапии, что в дальнейшем приводит к быстрому прогрессированию основного заболевания, хронизации процесса, возникновению разнообразных осложнений. Это обуславливает необходимость проведения исследований сосудистой системы для выявления структурно-функциональных нарушений сосудов, определения степени тяжести, прогноза заболевания и разработки индивидуальной схемы лечения.

Особенно актуальна данная проблема в педиатрической практике. Исследования последних лет показали, что атеросклеротический процесс начинается еще в детстве. M. Norman, H. Martin (2000), W. Palinski, C. Napoli (2002) и др. обнаружили нарушения эндотелиальной функции даже у новорожденных [4, 5]. Патологические изменения сосудов протекают незаметно на протяжении нескольких десятилетий и приводят к сердечно-сосудистым осложнениям (инфаркт миокарда, сердечные приступы, гипертонические кризы) у взрослых. Выделение групп риска возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте имеет не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение, поскольку проведение лечебно-профилактических мероприятий у детей более эффективно, чем у взрослых.

Кровеносные сосуды представляют собой систему замкнутых трубок различного диаметра, анатомо-гистологические особенности которых определяются их функциями: транспортом крови к тканям и от них; регуляцией кровоснабжения в соответствии с потребностями тканевого фактора и обменным компонентом гистогематического барьера.

Сосудистая стенка состоит из трех оболочек: внутренней (tunica intima), средней (tunica media) и наружной (tunica adventitia) (рис. 1).

Наиболее важным элементом сосудов является эндотелий внутренней оболочки, представляющий собой монослой плоских полигональных клеток весом около 1,5 кг и площадью приблизительно 900 м² у взрослого человека.

На сегодняшний день известно, что эндотелий – это самый крупный аутокринный, паракринный и эндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. При его участии происходит взаимодействие между кровью и тканями,

обеспечивающее необходимый для жизни гомеостатический баланс.

Под влиянием гемодинамических и гуморальных процессов происходят постоянные изменения сосудистого эндотелия. Сосудистые реакции, развивающиеся при воздействии на организм, имеют адаптивный характер. Эндотелиоциты как высокоспециализированные клетки продуцируют большое количество биологически активных веществ (агонистов и антагонистов), регулируя физиологически разнонаправленные процессы. Благодаря этому поддерживается постоянство внутренней среды организма.

Основные регуляторные функции эндотелия и механизмы их реализации

Регуляция тонуса сосудов:

– вазодилатация: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), простагландин I₂ (PGI₂), брадикинин (BK), натрийуретический пептид C (C-NP), AM;

– вазоконстрикция: эндотелин-1 (ET-1), тромбоспан A₂ (TxA₂), ангиотензин II, активные формы кислорода (ROS), простагландины PGH₂ и PGG₂.

Регуляция гемостаза:

– атромбогенность сосудистой стенки: NO, PGI₂, тканевой активатор плазминогена (t-PA), тканевой фактор (TF), тромбомодулин;

– тромбогенность сосудистой стенки: TF, TxA₂, фактор Виллебранда (vWF), ингибиторы активатора плазминогена I и 2 типов (PAI-1, PAI-2).

Регуляция адгезии:

– активация адгезии: селектины P и E, внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM-1), сосудисто-клеточные молекулы адгезии (VCAM-1);

– угнетение адгезии: NO, PGI₂.

Регуляция роста сосудов:

– активация роста: ET-1, ангиотензин II, интерлейкины, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий ростовой фактор α (TGF-α);

– угнетение роста: NO, PGI₂, TGF-β.

Опосредование процессов воспаления и апоптоза клеток сосудов:

– ROS, ядерный фактор κB (NF-κB), фактор некроза опухоли (TNF-α), селектины P и E, ICAM-1, VCAM-1, C-реактивный белок (CRP);

– синтез белка теплового шока, ингибитора протеазы-9.

Опосредование иммунных механизмов:

– синтез интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), колониестимулирующий фактор (CSF), α-, γ-интерферона, Fas-ассоциированный фактор (FAF);

– экспрессия молекул CD40, CD54/ICAM-1, CD95/Fas.

Каждая клетка, ткань и орган нуждаются в кислороде и питательных веществах

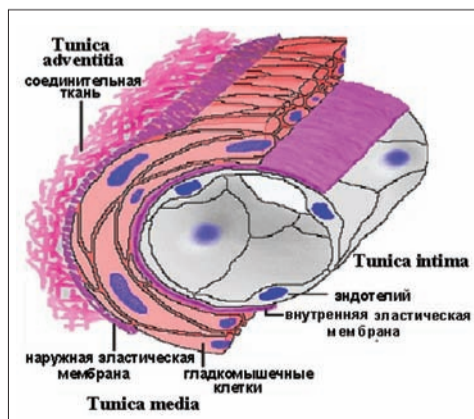


Рис. 1. Строение сосудистой стенки

в количествах, соответствующих их метаболизму. Поэтому важным условием является поступление строго определенного количества крови по сосудам. Это обеспечивается поддержанием постоянного уровня давления и одновременным перераспределением крови, циркулирующей между органами и тканями, а также регуляцией тонуса микро- и макрососудов путем синтеза и обмена вазоактивных веществ. По своему действию вазоактивные вещества делятся на сосудосуживающие и сосудорасширяющие. В регуляции сосудистого тонуса в физиологических условиях ведущую роль играют такие вазодилататоры, как оксид азота и EDHF, тогда как простагландин образуется преимущественно при стимуляции гуморальными факторами (брадикинин, ацетилхолин и увеличение напряжения сдвига). Остальные вазодилататоры имеют меньшее значение и участвуют в регуляции сосудистого тонуса при повреждении, действии цитокинов, онкогенов, активных радикалов.

Кроме того, не менее важным является участие эндотелия в гемостазе и тромбообразовании, а также в ангиогенезе, реакциях воспаления, апоптоза. Эндотелий поддерживает интактность люминальной поверхности сосуда и регулирует антикоагулянтные, фибринолитические и антитромбогенные механизмы. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ преобладает над синтезом тромбогенных. Это обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, которые иногда имеют место в норме. При продолжительном повреждении, гипоксии, повышении напряжения сдвига или появлении патологических типов кровотока эндотелий начинает продуцировать тромбогенные факторы, вазоконстрикторные вещества. На начальных этапах эти реакции имеют защитный характер, в дальнейшем развиваются функциональные расстройства, влекущие за собой поражение структуры сосудов. Для длительной адаптации в условиях повреждения, воспаления и гипоксии происходит высвобождение из эндотелия ангиогенных факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, а также активация селектинов, NF-κB, TNF-α.

Таким образом, главная роль эндотелия сосудов заключается в поддержании баланса между различными функциями организма, такими как вазодилатация и вазоконстрикция, синтез ингибиторов и промоторов роста, гемостаз, факторы, которые способствуют или предупреждают воспалительный процесс, апоптоз, синтез про- и антиоксидантов [6, 7]. Сохраненные функция и целостность эндотелия являются фундаментальной основой здоровья сердечно-сосудистой системы.

При патологических состояниях, повреждении эндотелия происходит нарушение баланса между факторами, которые регулируют вышеописанные процессы. Это приводит к возникновению измененного, часто парадоксального ответа сосудов на действие вазоактивных веществ, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенеза, гипероксидации, сосудистого воспаления, а также нарушению структуры и упруго-эластичных свойств сосудистой стенки. Такое состояние называется эндотелиальной дисфункцией [8, 9]. Для клиницистов, как и для пациентов, огромное значение

имеет ранняя диагностика вышеперечисленных изменений на стадии нарушения функции, когда патологические процессы обратимы и еще нет грубых структурных повреждений. Выявление дисфункции эндотелия очень актуально, поскольку в настоящее время эта патология в отличие от классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний считается субклиническим маркером.

Существуют следующие методы исследования сосудистой системы:

- прямая ангиография с катетеризацией коронарных артерий;
- плетизмография предплечья с внутриартериальным введением препаратов;
- рентгеноконтрастная ангиография;
- компьютерная томография;
- магнитно-резонансная ангиография;
- определение эндотелиальных маркеров в крови, моче (фактор Виллебранда, селектины, ангиотензин II, молекулы адгезии лейкоцитов, простагландин, нитриты, нитраты и др.);
- подсчет количества десквамированных эндотелиальных клеток;
- определение не прямых маркеров эндотелиальной дисфункции (CRP, NF-κB, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), холестерол, гомоцистеин);
- биомикроскопия конъюнктивы глазного дна, ногтевого ложа, слизистых оболочек, кожи;
- цветная и спектральная ультразвуковая доплерография;
- изучение эхоструктурных характеристик сосудистой стенки – измерение толщины комплекса интима-медиа;
- изучение функционального состояния эндотелия – измерение эндотелий-зависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации сосудов;
- лазерная доплеровская флоуметрия;
- плетизмография фаланг пальцев – периферическая артериальная тонометрия.

Ангиографическое обследование различных сосудистых бассейнов позволяет определить масштаб, морфологию патологического процесса, выработать тактику медикаментозного лечения, уточнить показания к оперативному вмешательству. Многие годы коронарная ангиография являлась диагностическим стандартом. Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии, рентгеноконтрастной и магнитно-резонансной ангиографии для исследования сосудов существенно расширило диагностические возможности в кардиологии. Несмотря на высокую информативность, эти методы являются дорогостоящими и инвазивными, поэтому они не всегда доступны. Их нельзя назначать при мониторинге изменений сосудистой системы на фоне проводимой терапии, а также широко применять в педиатрической практике. Опосредованное определение состояния эндотелия проводят с помощью эндотелиальных маркеров крови. Используя данный метод, оценивают гуморальные факторы, связанные с функцией эндотелия, однако из-за инвазивности

его тоже проблематично применять для исследований в динамике, особенно в педиатрической практике.

Необходимость получения принципиально иной диагностической информации о состоянии сосудистого русла, в частности его функционального состояния, привела к разработке новых безопасных, воспроизводимых и сравнительно недорогих методов исследования сосудов. Поскольку поражение сосудов часто дебютирует в детском возрасте, новые методы должны быть неинвазивными и максимально безопасными. Этим обусловлено применение высокоинформативной ультразвуковой диагностики.

Появление ультразвуковых высокочастотных датчиков в конце 80 годов прошлого века открыло новый период в исследованиях сосудистой системы. Сегодня такие исследования проводят с помощью дуплексного сканирования, что позволяет получить информацию о состоянии сосуда и окружающих тканей в двумерном изображении (В-режиме) и оценить гемодинамические феномены, используя эффект Доплера. При этом качественную информацию о состоянии кровотока получают в цветовом (ЦДК), количественную — в спектральном доплеровском режиме. Комплексный анализ параметров в триплексном режиме позволяет получить целостное представление о характере патологического процесса.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что **ультразвуковое триплексное сканирование** — наиболее современный и эффективный метод исследования сосудов [10-12]. При анализе состояния сосудов, в которых возможна четкая визуализация сосудистой стенки и просвета, при исследовании в В-режиме оценивают следующие параметры: проходимость сосуда, его геометрию; диаметр сосуда (внутрипросветный), состояние сосудистой стенки (целостность, толщину комплекса интима-медиа, эхогенность, степень дифференцировки на слои, форму поверхности); состояние просвета сосуда (наличие, локализацию, протяженность, эхогенность внутрипросветных образований, степень нарушения проходимости); состояние периваскулярных тканей. При исследовании в цветовом доплеровском режиме оценивают следующие параметры: наличие цветовой картограммы потока; однородность заполнения просвета сосуда цветом (наличие зон турбулентности); равномерность заполнения просвета сосуда цветом (наличие дефектов заполнения на цветовой картограмме). Исследование в спектральном доплеровском режиме позволяет получить объективную количественную информацию о наличии и характере изменения показателей локальной и системной гемодинамики [13]. Для визуализации используют линейные датчики в диапазоне от 5 до 10 МГц — в зависимости от задач исследования и глубины залегания сосуда.

Для получения дополнительной информации и улучшения качества ультразвукового изображения в настоящее время используют различные режимы: тканевую гармонику, энергетическое доплеровское картирование, конвергентное цветовое картирование, В-flow-режим, панорамное сканирование, трехмерную реконструкцию.

В ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» проводится изучение эндотелиальной функции и эхоструктурных изменений сосудов у детей и беременных женщин. Эхоструктурное состояние сосудистой стенки оценивается при измерении толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Функциональное состояние сосудистой системы определяют на основе реакции плечевой артерии на стимулы.

Сосудодвигательная функция эндотелия изучается путем определения динамики кровотока в плечевой артерии и изменения диаметра в состоянии покоя и во время реактивной гиперемии. Данное исследование проводится по методике, описанной D. Celermajer и соавт. (1992) в нашей модификации [14].

Триплексный режим сканирования (В-режим, цветное доплеровское картирование потока и спектральный анализ доплеровского сдвига частот) предусматривает измерение внутрипросветного диаметра плечевой артерии (D), пиковой систолической скорости (Vps), максимальной конечно-диастолической скорости, индекса резистентности, пульсационного индекса. Показатели измеряются в состоянии покоя и после нагрузочной пробы. Параметры установки (место локации, частота сканирования, параметры аппаратного расчета) остаются постоянными на протяжении исследования. Для выполнения этих условий мы разработали устройство для поддержания датчика в статическом положении (рис. 2).



Рис. 2. Фиксирующее устройство для датчика

Обследование проводится утром натощак в положении пациента на спине после 15-минутного отдыха при температуре воздуха в помещении 22°C. Плечевая артерия лоцируется в продольном разрезе на 2-5 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряется в области между внутренней (по отношению к просвету сосуда поверхностью интимы) передней и задней стенкой сосуда. Во время измерения диаметра ЦДК отключается. Параллельно проводится мониторинг скоростных показателей в просвете сосуда. Затем выполняется функциональная проба (с реактивной гиперемией): на плечо выше области измерения накладывается пневматическая манжета и накачивается до отметки 200 мм рт. ст. Фаза окклюзии составляет 4-5 мин. Динамическую оценку

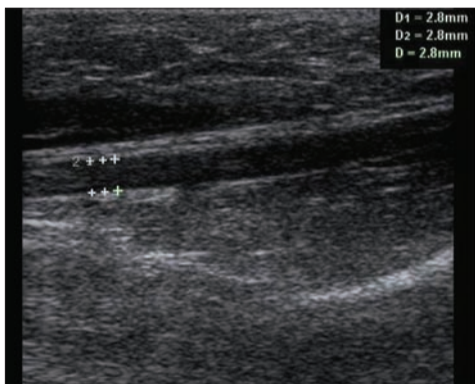


Рис. 3. Диаметр плечевой артерии в состоянии покоя

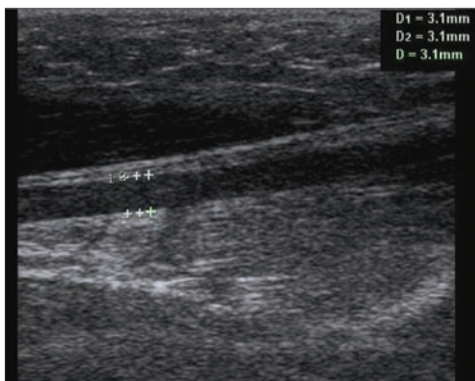


Рис. 4. Диаметр плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии

диаметра проводят на 60-й с, количественных показателей кровотока — на 15, 90-й с и на 3-й, 5-й и 7-й мин после декомпрессии (рис. 3, 4). Эндотелийзависимая вазодилатация рассчитывается как отношение изменения диаметра на фоне реактивной гиперемии до диаметра артерии в состоянии покоя и выражается в процентах.

В норме послеокклюзионная реакция плечевой артерии имеет определенную динамическую картину: максимальный прирост диаметра артерии фиксируется на 60-й с; повышение скоростных показателей наблюдается на 15-й с с последующим последовательным снижением и восстановлением у детей на 5-й мин; индекс резистентности на 15-й с имеет минимальное значение с последующим повышением и восстановлением также на 5-й мин.

На рисунках 3, 4 показано изменение диаметра плечевой артерии при окклюзионной пробе.

Согласно общепринятым стандартам нормальная реакция артерии соответствует увеличению диаметра более 10%.

По нашим данным, нормоэргическая реакция плечевой артерии у детей соответствует приросту диаметра на 10-20%.

На сегодняшний день измерение потокозависимой дилатации плечевой артерии считается золотым стандартом изучения эндотелиальной функции сосудов.

На рисунках 5 и 6 представлен доплеровский спектр изменения скорости кровотока в плечевой артерии при проведении окклюзионной пробы у здорового ребенка. Так, спектр скорости кровотока в плечевой артерии имеет высокий систолический пик с переходом в отрицательный диастолический, обусловленный повышением сопротивления в раннюю диастолу, и сниженный положительный пик в конце диастолы (рис. 6). Индекс резистентности выше единицы.

Структурное состояние стенки сосуда изучается при исследовании общей сонной артерии. Обследование проводится в горизонтальном положении пациента. Артерия лоцируется в продольном разрезе на расстоянии 10 мм от бифуркации. Измерение комплекса интима-медиа проводится по задней (по отношению к поверхности ультразвукового датчика) стенке сосуда. Обязательным условием для получения точных количественных показателей является выбор плоскости сканирования, обеспечивающей падение ультразвуковых лучей перпендикулярно продольной оси сосуда. Оценивается целостность эндотелиального слоя, степень

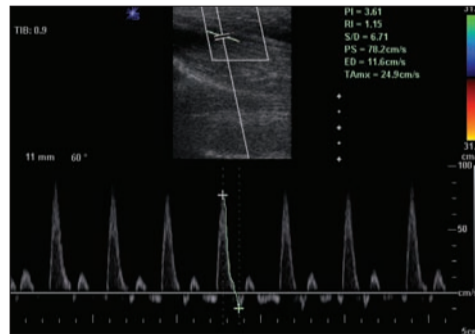


Рис. 5. Доплеровский спектр кровотока в состоянии покоя

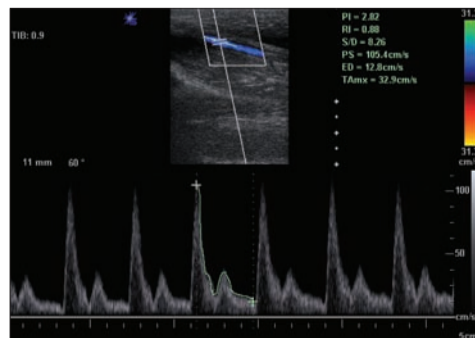


Рис. 6. Доплеровский спектр кровотока при реактивной гиперемии

дифференциации на слои, при ЦДК — характер кровотока. Толщина комплекса интима-медиа соответствует расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвентиции) поверхностью меди (рис. 7). Измерение проводят трижды и определяют среднее значение.

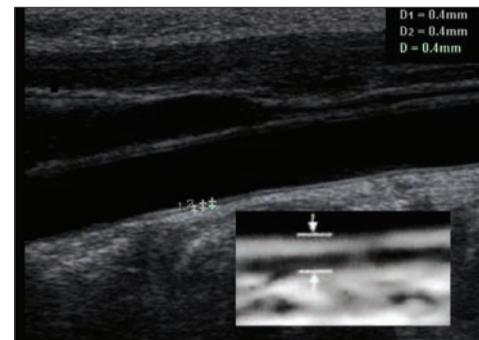


Рис. 7. Измерение толщины комплекса интима-медиа

Еще в 1954 г. исследователь R. Altschul писал: «Человек настолько стар, насколько стар его эндотелий». Согласно одной из современных теорий считается, что возраст человека определяется состоянием его эндотелия, а именно целостностью, оптимальной толщиной комплекса интима-медиа, сохранностью дифференцировки на слои.

Таким образом, в настоящее время наиболее востребованным методом, который позволяет прижизненно изучать состояние сосудистой системы, является ультразвуковое исследование. УЗИ обладает высокой диагностической эффективностью в оценке патологических изменений сосудов, особенно на доклиническом этапе заболеваний, когда еще отсутствуют значимые нарушения гемодинамики и структуры сосудов. Этот метод необходимо активно использовать в педиатрической и терапевтической практике с целью раннего выявления нарушений, что позволит своевременно назначить адекватное консервативное лечение, которое обеспечит профилактику дальнейшего прогрессирования сосудистой патологии.

Литература

1. Groner J. Pediatric Precursors of Adult Cardiovascular Disease: Noninvasive Assessment of Early Vascular Changes in Children and Adolescents // J. Groner, M. Joshi, J. Bauer // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118. — P. 1683-1691.
2. Fernald B. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk // B. Fernald, S. Aguiolastis // J. Appl. Physiol. — 2008. — Vol. 105. — P. 325-333.
3. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 217-223.
4. Norman M. Preterm Birth Attenuates Association Between Low Birth Weight and Endothelial Dysfunction // M. Norman, H. Martin // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 996-1001.
5. Palinski W. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis // W. Palinski, C. Napoli // Faseb. J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1348-1360.
6. Verma S. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist // S. Verma, T. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546-554.
7. Петришев Н.Н. Дисфункция эндотелия // Н.Н. Петришев, Т.Д. Власов — С-Пб: Питер. — 2003. — С. 4-39.
8. Alexander R. Vascular Biology: The Past 50 Years // R. Alexander, V. Dzau // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 112-121.
9. Esper R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilaro // Cardiovascular Diabetology. — 2006. — Vol. 5. — P. 483-498.
10. Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque // S.K. Mehta, J.R. McCarty, A.D. Frutkin et al. // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P. 1283-1288.
11. Macdonald P. Assessment of endothelial function — go with the flow // P. Macdonald // Internal Medicine Journal. — 2008. — Vol. 27. — P. 637-638.
12. Munzel T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // T. Munzel, C. Sinning, F. Post // Annals of medicine. — 2008. — Vol. 40. — P. 180-183.
13. Ультразвуковая ангиология: Монография / Под ред. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. — М.: Реальное Время. — 2003. — 322 с.
14. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.