

На правах рукописи

СИВОХИНА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ
ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ ВРОЖДЕННОГО ГЕНЕЗА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук,
профессор

Аракелян Валерий Сергеевич

Официальные оппоненты:

***Гиляревский Сергей Руджерович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования*

***Ключников Иван Вячеславович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и миниинвазивной коронарной хирургии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН*

Ведущая организация:

Федеральное Государственное учреждение Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий

Защита состоится «21» мая 2010 года в «14» часов на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01. при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «21» апреля 2010 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета:
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных видов сердечно-сосудистой патологии, а ее наличие в разных возрастных группах во многом определяет заболеваемость и смертность. По данным Оганова Р. Г. и соавт. (2003), среди женщин старше 18 лет повышение артериального давления имеют 41,1%, а среди мужчин 39,2%. При этом большинство пациентов очень длительно не обращаются за медицинской помощью или не знают о заболевании (37-59%) и остаются не учтенными статистикой (Л.А.Бокерия и соавт. 2006, 2008). За последние годы внимание исследователей все больше привлекают проблемы артериальной гипертензии у детей и подростков. По данным популяционных исследований, проведенных в нашей стране, АГ среди детей и подростков наблюдается в зависимости от возраста и избранных критериев у 2,4-18% (О.А.Кисляк и А.А.Александров, 2008). В свою очередь встречаемость вазоренальной гипертензии среди взрослых пациентов с артериальной гипертензией лежит в пределах от 0,5-5% (B.Gresco и J.Breyer, 1997). Среди детей этот показатель выше и составляет 3-10% (T.Wells и C.Belsha, 1996; P.Hari и соавт., 2000; S.Arap, 2001).

В мировой практике постепенно накапливается и анализируется опыт в лечении вазоренальной гипертензии у детей и подростков. На современном этапе активная хирургическая тактика у пациентов с врожденной патологией аорты и ее ветвей остается предпочтительной. В то же время, вне зависимости от вида хирургического лечения не менее чем у 25% оперированных

пациентов, устранение основной патологии не приводит к устранению гипертензии (И.В.Исаева, 1996; Ю.В.Белов, 2007 G.Deschenes, 1991). По данным Rumel с соавт, нормализация артериального давления среди больных, оперированных по поводу коарктации аорты в возрасте 4-12 лет наступает в 81,2% случаев, от 16 до 30 лет – в 65% случаев, старше 30 лет – 45% случаев (Л.А.Бокерия; 2005 E.Foster, 1984).

Последние годы ознаменовались интенсивным развитием фундаментальных и клинических исследований роли сосудистого эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение состояния функции эндотелия представляет большой интерес. Очевидно, что эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, адгезии, миграции клеток крови в сосудистую стенку, и наконец, сосудистый тонус. Сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы (G. Kojda, 1999). Понимание важности эндотелиальной дисфункции в прогрессировании патологических процессов делает эндотелий важной мишенью для раннего вмешательства в патогенез заболеваний сосудов (Ф.Т.Агеев и соавт., 2001; Н.Н.Петрищев, 2003).

Цель исследования:

Изучение состояния функции эндотелия и ранняя диагностика его дисфункции в до- и после операционном периодах для улучшения результатов лечения пациентов с вазоренальной гипертензией врожденного генеза.

Задачи исследования:

1. Изучить исходное состояние функции эндотелия у пациентов с врожденной патологией аорты и ее ветвей и вазоренальной гипертензией
2. Оценить влияние тяжести течения артериальной гипертензии на выраженность дисфункции эндотелия.
3. Оценить состояние функции эндотелия в разных возрастных группах.
4. Изучить динамику состояния эндотелия сосудистой стенки после хирургической коррекции исходной патологии.

Научная новизна и практическая значимость

Впервые проведено комплексное изучение функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с вазоренальной гипертензией. Прослежена динамика изменений функциональной активности эндотелия (с помощью лабораторных и инструментальных методов обследования) у больных в до- и ближайшем послеоперационном периоде. Установлено, что у больных с вазоренальной гипертензией имеется нарушенный вазодилататорный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией, который может проявляться снижением степени вазодилатации или парадоксальной вазоконстрикцией.

Выявлено, что степень нарушения функционального состояния эндотелия зависит от степени и длительности повышения артериального давления.

Показано, что в раннем послеоперационном периоде не происходит нормализации функции эндотелия, и пациенты нуждаются в подборе медикаментозной терапии с акцентом на

улучшение функции эндотелия и динамическом наблюдении по месту жительства.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больным с вазоренальной гипертензией свойственны нарушения функционального состояния эндотелия: снижение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации при проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином, увеличение количества уровня фактора фон Виллебранда, гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена, а так же снижение тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена.

2. Степень нарушения функционального состояния эндотелия у больных артериальной гипертензией зависит от длительности, степени тяжести артериальной гипертензии.

3. Не смотря на устранение хирургической патологии, нормализации функции эндотелия в раннем после операционном периоде не происходит.

4. Пациенты с вазоренальной гипертензией после хирургической коррекции нуждаются в назначении медикаментозной терапии с учетом влияния препаратов на функциональное состояние эндотелия, а так же в плановом динамическом наблюдении кардиолога по месту жительства с акцентом на оценку динамики изменения показателей эндотелиальной функции.

5. Контроль функционального состояния эндотелия может осуществляться как на основании лабораторных так и инструментальных методов обследования.

Внедрение в практику

Рекомендации, приведенные в настоящей работе, внедрены и используются в практике отделения хирургии артериальной патологии НЦССХ им. А. Н. Бакулева и могут быть рекомендованы в клиническую практику кардиохирургических и кардиологических центров, занимающихся проблемой хирургического лечения пациентов с вазоренальной гипертензией, а так же врачей поликлинического звена проводящих последующее динамическое наблюдение за этими пациентами по месту жительства.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: 12-й, 13-й ежегодных сессиях научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2008, 2009). На 13-ом, 14-ом, 15-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008, 2009).

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, иллюстрирована 33 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель включает 171 источник: из них 60 отечественных и 111 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 пациентов различных возрастных групп, с врожденной патологией аорты и ее ветвей, находившихся на лечении в отделении хирургии артериальной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с октября 2006 по ноябрь 2008 года. Возраст колебался от 3 до 37 лет и в среднем составил $19,31 \pm 9,32$ лет. Согласно данным Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России пациенты были распределены на три группы: дети от 1 до 12 лет, подростки от 13 до 18 лет, взрослые старше 18 лет. Из 60 больных мужчин было 39 (65%), женщин 21 (35%). Все пациенты страдали вазоренальной гипертензией. Средняя продолжительность повышения артериального давления у всех больных включенных в исследование составила 5,4 лет (от 6 месяцев до 17 лет), в детской группе 1,4 года, подростков 3,3 года, взрослых 9,4 лет. На диаграмме 2.1 представлено распределение пациентов по длительности гипертензии.

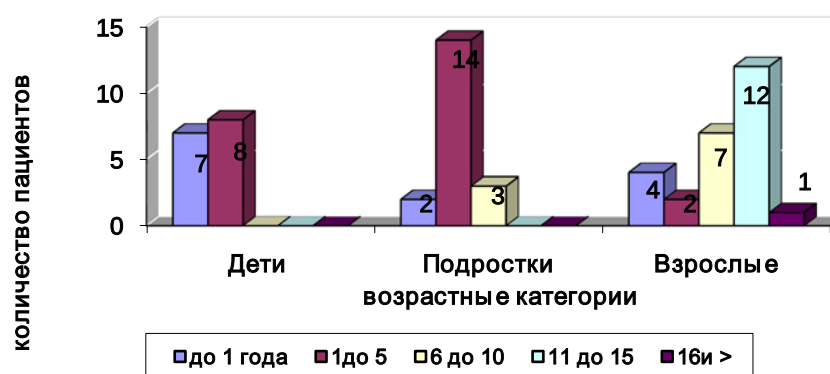


Рис. 1. Распределение пациентов по длительности артериальной гипертензии.

На момент поступления 24 (40%) пациента не получали гипотензивной терапии, а 36 (60%) находились на таблетированных препаратах без достижения необходимого эффекта. Из них 7 пациентов были на 3-х компонентной схеме.

В зависимости от уровня артериальной гипертензии и возраста пациенты были распределены на подгруппы. По этиологии вазоренальной гипертензии было следующее распределение: 25 пациентов с коарктацией аорты, 10 с рекоарктацией аорты, 20 с фибромышечной дисплазией и 5 с другими диагнозами (атипичная коарктация аорты, кинкинг дуги аорты с аневризмой дистального отдела дуги аорты, ложная аневризма перешейка аорты, а также у двух пациентов гипоплазия аорты).

При анализе жалоб на момент поступления в стационар, наиболее часто встречающимися были: головная боль – 37(67,3%), головокружения – 14(25,3%), общая слабость – 26(47,3%), одышка при физической нагрузке – 16(29,0), носовые кровотечения – 10(18,1%). Все это было обусловлено степенью выраженности гипертензионного синдрома. В группе взрослых пациентов, несмотря на меньшее общее число жалоб, превалировали симптомы, указывающие на наличие поражения органов мишеней (1,8% ОНМК в анамнезе, 14,5% одышка при физической нагрузке) и подтверждающих тяжесть течения гипертензии.

После проведенного обследования с учетом наличия прямых показаний всем пациентам было выполнено хирургическое лечение. Основными показаниями к оперативному лечению были наличие артериальной гипертензии (в 100% случаев), коарктационного синдрома (в 65,4% случаев), наличия аневризмы

аорты (3,3% случаев) или почечной артерии (1,7% случаев), гемодинамически значимого стеноза почечной артерии (33% случаев). В 26,7% выполнена резекция КоАо с анастомозом конец в конец, в 8,3% резекция РеКоАо с протезированием, в 16,7% пластика почечной артерии или методом протезирования или «конец в конец».

Контрольную группу составили 20 человек в возрасте от 17 до 37 лет, прошедших всестороннее обследование, и у которых не было выявлено патологии со стороны органов кровообращения.

Методы исследования

Основными методами исследования позволяющими нам разработать оптимальную тактику хирургического лечения явились: электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковая доплерография с дуплексным сканированием магистральных сосудов, эхокардиография, рентгенологическое исследование по протоколу, разработанному в НЦССХ им. А.Н. Бакулева (А.В. Иваницкий с соавт., 1988 год), по показаниям выполнялась ангиография. Различные лабораторные исследования. Изучения сосудодвигательной функции эндотелия проводилось с помощью ультразвука, по методике D.S. Celermajer. Исследование проводилось на аппарате Acuson CV 70 с применением ультразвукового сосудистого датчика (7 МГц). Оценивались эндотелийнезависимая вазодилатация в пробе с реактивной гиперемией и эндотелийзависимая вазодилатация в пробе с нитроглицерином.

Из лабораторных методов исследования применялось определение фактора фон Виллебранда (vWF) с диапазоном

нормальных значений 60-130%, ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1) 7 - 43 нг/мл, тканевого активатора плазминогена (t-PA) 2 – 8 нг/мл, тромбомодулина 2,39 - 7,9 нг/мл, гомоцистеина. Нормальный уровень гомоцистеина у детей 5-6 мкмоль/л, в течение жизни средние концентрации возрастают на 3-5 мкмоль/л и нормальный диапазон значений для взрослых определен в пределах от 8 до 11 мкмоль/л.

Результаты и их обсуждение

При анализе результатов суточного мониторингирования артериального давления преимущественно оценивались изменения показателей, которые свидетельствуют о негативном воздействии гипертензии на все органы мишени («индекс времени» систолического и диастолического артериального давления, степень ночного снижения артериального давления и динамика изменения суточного ритма). У 7(11,6%) пациентов в первых группах (детей и подростков), и 6(10,0%) взрослых наблюдалось нормальное ночное снижение артериального давления. У 13 (21,7%) больных снижение артериального давления практически отсутствовало или мела место «парадоксальная ночная гипертензия». Данные показатели достоверно различались как при сравнении значений внутри каждой группы, так и при их сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$) (исключение составила взрослая группа со 2-3 степенью гипертензии в которых результаты достоверно не отличались ($p < 0,05$)). Была получена достоверная динамика показателей подтверждающих наличие существенной связи между выраженностью артериальной гипертензии и степенью поражения органов мишеней.

При оценке исходного состояния эндотелия было выявлено, что при проведении пробы с реактивной гиперемией для оценки эндотелий зависимой вазодилатации только у 10(16,7%) пациентов, преимущественно с умеренной гипертензией большую часть из которых 50% составляли дети, наблюдалась нормальная реакция плечевой артерии на гиперемию (вазодилатация более 10%). У 26(43,3%) больных преимущественно с выраженной гипертензией выявлялось значительное изменение сосудодвигательной функции эндотелия. В различных возрастных группах при всех степенях гипертензии, была выявлена прямая зависимость между выраженностью и длительностью артериальной гипертензии и реакции плечевой артерии на реактивную гиперемию. Во всех возрастных группах при умеренной степени выраженности артериальной гипертензии корреляция наблюдалась только между показателями среднего диастолического артериального давления ($R=0,80$; $p=0,02$) и индекса времени диастолического артериального давления ($R=0,88$; $p=0,02$) в ночные часы (и процентного изменения диаметра плечевой артерии, в то время как при выраженном повышении давления динамика отмечалась так же еще и между степенью ночного снижения артериального давления ($R=0,68$; $p=0,01$) и индекса времени артериального давления в дневные часы ($R=0,74$; $p=0,03$). Указанные данные свидетельствует о прямой связи функции эндотелиального слоя артерий с выраженностью и длительностью артериальной гипертензии.

При оценке эндотелий независимой вазодилатации в пробе с нитроглицерином были получены более выраженные изменения в группе взрослых пациентов, что подчеркивается выявленной корреляционной зависимостью между этим показателем и

длительностью гипертензии. Полученные данные свидетельствуют о снижении эластичности и растяжимости сосудистой стенки у взрослых пациентов с длительной вазоренальной гипертензией, и наличие у них ранних признаков развития атеросклероза.

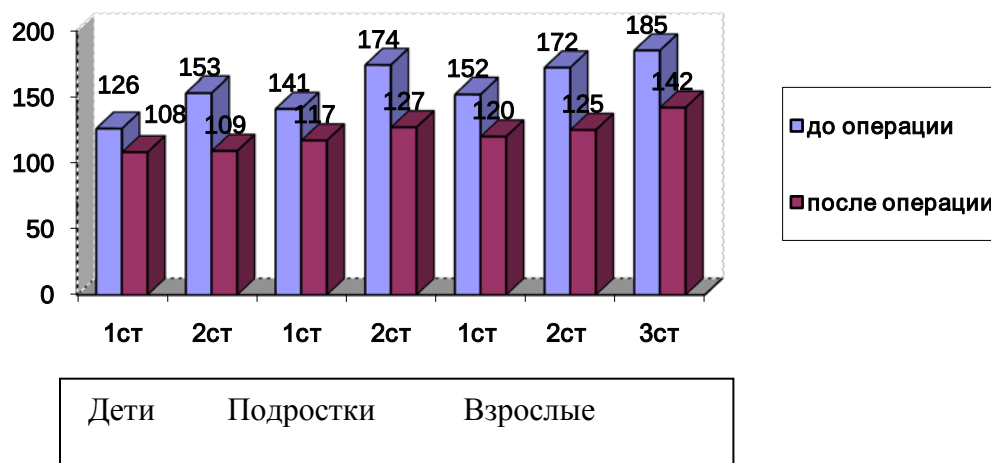


Рис 2. Динамика изменений артериального давления до и после операции в зависимости от исходной степени гипертензии

В послеоперационном периоде после устранения основной патологии, отмечалось изменение динамики артериального давления (рис 2). В детской группе гипотензивная терапия потребовалась только у 4 пациентов (26,6% случаев), которая позволила поддерживать АД на нормальном уровне. У подростков гипотензивную терапию в послеоперационном периоде получали 11 человек. У 4 из них проводимая терапия не позволила достичь нормальных показателей (сохранялась умеренная гипертензия на фоне проводимой терапии). В группе взрослых гипотензивная терапия потребовалась 18 пациентам (69% случаев), среди которых у 12 на фоне лечения сохранялось умеренное повышение артериального давления. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительной динамике показателя суточного

ритма артериального давления вследствие послеоперационного восстановления нормального кровотока.

При анализе функционального состояния эндотелия в раннем послеоперационном периоде были выявлены существенные положительные тенденции на фоне изменения артериального давления.

По результатам проведения пробы с реактивной гиперемией отмечалось снижение количества пациентов с парадоксальной реакцией до 8 (12%) человек (это были преимущественно пациенты 3 группы с сохраняющейся умеренной артериальной гипертензией на фоне гипотензивной терапии), и до 5 (8,3%) при пробе с нитроглицерином.

Анализ индивидуальных значений уровня гомоцистеина показал, что гипергомоцистеинемия была выявлена у всех детей и подростков. У взрослых гипергомоцистеинемия была обнаружена в 33,3% случаев при артериальной гипертензии 1-ой степени, в 87,5% случаев при 2-ой степени, а при 3-й лишь у 8,3% больных уровень находился в пределах нормы. Средние значения представлены в таблице №1. Данная динамика показателей подтверждает выявленную корреляционную зависимость между показателями гомоцистеина, длительностью и выраженностью гипертензии ($R=0,68$; $p=0,01$).

При сравнении данных оценки сосудодвигательной функции эндотелия изучаемой при проведении пробы с реактивной гиперемией и уровня гомоцистеина было выявлено, что показатели аминокислоты значительно отличались при различных степенях изменений вазодилататорной способности эндотелия. При сниженной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной

гиперемией средний уровень гомоцистеина составил $9,95 \pm 1,36$ мкмоль/л, при отсутствии реакции - $11,5 \pm 3,1$ мкмоль/л, при парадоксальной реакции – $13,9 \pm 3,1$ мкмоль/л

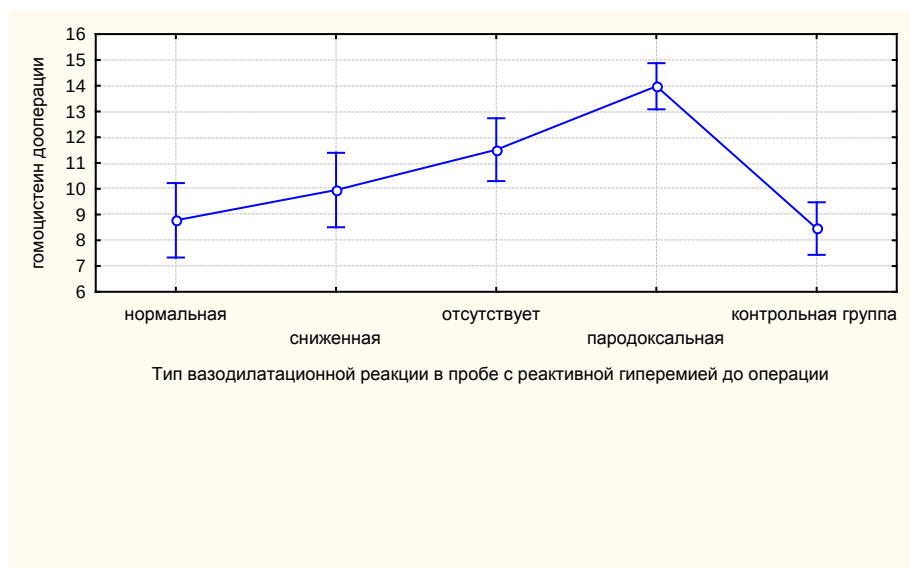


Рис. 3. Динамика изменения уровня гомоцистеина в зависимости от типа реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

Таким образом, гипергомоцистеинемия усугубляет повреждение эндотелиальных клеток и нарушение их нормального функционирования.

При анализе индивидуальных значений тромбомодулина обнаружено, что у 43,3% из числа обследованных пациентов средний уровень составил $1,91 \pm 0,55$ нг/мл, что меньше нижней границы нормы. Низкие значения уровня тромбомодулина были характерны для больных с выраженной артериальной гипертензией. Была выявлена корреляционная зависимость между нарастанием степени гипертензии и снижением концентрации тромбомодулина ($R = -0,84$; $p = 0,01$). При сравнении данных оценки сосудодвигательной функции эндотелия изучаемой при проведении пробы с реактивной гиперемией и уровня тромбомодулина было выявлено, что показатели значительно отличались при различных

степенях изменений вазодилататорной способности эндотелия. При сниженной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией средний уровень составил $2,83 \pm 0,47$ нг/мл, при отсутствии реакции - $2,48 \pm 0,55$ нг/мл. И только при парадоксальной реакции - $2,16 \pm 0,65$ нг/мл, показатели были ниже диапазона референтных значений. Выявленная динамика изменений уровня тромбомодулина у пациентов с вазоренальной гипертензией, отражает зависимость между нарушением сосудодвигательной и антикоагулянтной функцией эндотелия.

Таблица №1. Показатели уровня гомоцистеина, тромбомодулина, PAI-1, t-PA в различных возрастных группах в до операционном периоде.

	Дети		Подростки		Взрослые		
	1ст (n=5)	2ст (n=10)	1ст (n=6)	2ст (n=13)	1ст (n=6)	2ст (n=8)	3ст (n=12)
Сред значение гомоцистеина	8,39±0,39	8,97±1,2 2	8,96±0,3 2	12,9±3,0 2	10,7±1,2 2	14,3±1,9 8	14,8±1,98
Min-max	7,98-8,83	6,21- 9,92	8,61-9,47	7,27-16,0	9,48-12,9	9,5-15,5	8,5-18,4
P<0,05	P ₁₋₂ , P ₃₋₄ , P ₅₋₆ , P ₅₋₇ , P ₆₋₇						
Сред значение тромбомодулин	4,57±0,69	2,48±0,5	2,75±0,1	2,50±0,3	2,74±0,4	2,54±0,7	1,83±0,8
Min-max	3,92-5,53	1,95- 3,69	2,47-2,92	2,07-3,09	2,39-3,55	1,72-3,75	0,89-3,8
P<0,05	P ₁₋₂ , P ₅₋₇ ,						
Сред значение ИАП	24,0±4,7	57,3±9,2	36,3±7,6	74,9±11, 1	62,7±6,5	89,3±13, 1	117,1±14,
Min-max	12,0-30,2	32,4-87,6	22,2-42,7	39,4- 117,3	40,7- 107,2	42,0- 112,4	84,3- 168,4
P<0,05	P ₁₋₂ , P ₃₋₄ , P ₅₋₆ , P ₅₋₇ , P ₆₋₇						
Сред значение АП	2,26±0,21	1,42±0,3	1,46±0,1	1,1±0,21	1,38±0,1	1,04±0,1	0,98±0,09
Min-max	2,02-2,54	1,1-2,02	1,3-1,66	0,98-1,36	1,3-1,52	0,94-1,16	0,92-1,14
P<0,05	P ₁₋₂ , P ₃₋₄ , P ₅₋₆ , P ₅₋₇						

достоверность - $p < 0,05$.

В результате анализа полученных данных обнаружено, что уровень ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в среднем у

обследованных больных до операции составил $42,9 \pm 17,8$ нг/мл (разброс от 12,0 нг/мл до 168,4 нг/мл), что достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и соответствует верхней границе нормы. Однако следует отметить, что в 35% случаев концентрация PAI-1 была в пределах нормы от 12,0 – 42,7 нг/мл, а в среднем составил – $27,3 \pm 7,2$ нг/мл. В 65% случаев уровень ингибитора активатора плазминогена более чем в 2 раза превышал верхнюю границу нормы и составил в среднем $95,1 \pm 16,3$ нг/мл. При этом у 17% пациентов уровень PAI-1 был очень высоким и находился в диапазоне от 109,6 до 168,4 нг/мл. При выраженной степени повышения артериального давления данный показатель не только значительно превышал уровень группы сравнения, но и в 2 раза был выше верхней границы нормы. Полученные данные так же подтверждались выявленной корреляционной зависимостью между степенью артериальной гипертензией и изменением ингибитора активатора плазминогена ($R=0,91$; $p=0,01$). При анализе динамики тканевого активатора плазминогена было отмечено, что только у 9(15%) пациентов данный показатель был в пределах нормальных значений, у 51(85%) не достигал нижней границы нормы. Таким образом, полученные данные дооперационного обследования указывают на активацию экспрессии PAI-1 и снижение уровня тканевого активатора плазминогена при нарастании степени артериальной гипертензии.

Еще одним маркером дисфункции эндотелия считается повышение фактора фон Виллебранда в крови. Наблюдалось превышение исходного уровня фактора фон Виллебранда по сравнению с контрольной группой при умеренной гипертензией, и

в то же время при длительно текущей выраженной гипертензии увеличение показателя выше верхней границы нормы. Таким образом, повышенные значения фактора фон Виллебранда у пациентов с вазоренальной гипертензией могут отражать выраженность дисфункции эндотелия, и свидетельствовать о нарушении тромбогенного потенциала сосудистой стенки. При сравнении данных оценки сосудодвигательной функции эндотелия изучаемой при проведении пробы с реактивной гиперемией и уровня фактора фон Виллебранда было выявлено, что показатели значительно отличались при различных степенях изменений вазодилататорной способности эндотелия.

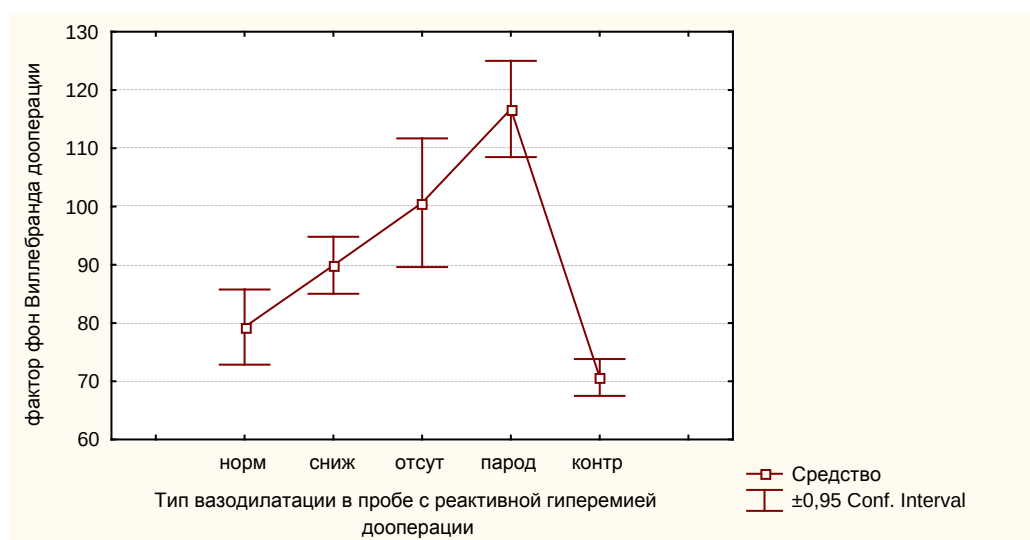


Рис. 4. Динамика изменения уровня vWF в зависимости от типа реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

При сниженной реакции плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией средний уровень фактора фон Виллебранда составил $89,9 \pm 6,83\%$, при отсутствии реакции - $100,6 \pm 19,1\%$, при парадоксальной реакции - $116,7 \pm 20,4\%$, однако все показатели в среднем оставались в диапазоне референтных значений (рис 4).

В послеоперационном периоде на фоне динамики артериального давления отмечалось достоверное снижение уровня фактора фон Виллебранда во всех группах и подгруппах ($p < 0,01$). У всех больных наблюдалось не достоверное увеличение гомоцистеина относительно дооперационных значений. В группе взрослых при 1-ой и 2-ой степени гипертензии происходит увеличение показателя с 10,7 мкмоль/л и 14,3 мкмоль/л до 12,6 мкмоль/л и 15,8 мкмоль/л соответственно. При выраженной гипертензии с 14,8 мкмоль/л до 16,8 мкмоль/л. Увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена по сравнению с исходными величинами, не достоверное. В группе взрослых при 1-ой и 2-ой степени гипертензии происходит увеличение показателя с 62,7 нг/мл и 89,3 нг/мл до 84,2 нг/мл и 102,8 нг/мл соответственно. При выраженной гипертензии с 117,1 нг/мл до 131,7 нг/мл.

Отмечено не достоверное падение уровня тромбомодулина по сравнению с дооперационными значениями. В группе взрослых при 1-ой и 2-ой степени гипертензии происходит снижение показателя с 2,74 нг/мл и 2,54 нг/мл до 2,38 нг/мл и 2,15 нг/мл соответственно. При выраженной гипертензии с 1,83 нг/мл до 1,55 нг/мл. Так же отмечалось не достоверное снижение уровня активатора плазминогена по сравнению с исходными величинами. В группе взрослых при 1-ой и 2-ой степени гипертензии происходит снижение показателя с 1,38 нг/мл и 1,04 нг/мл до 1,22 нг/мл и 0,99 нг/мл соответственно. При выраженной гипертензии с 0,98 нг/мл до 0,89 нг/мл. Данная динамика была характерна по всем показателям во всех группах и подгруппах. Повышение уровня гомоцистеина в раннем послеоперационном периоде можно связать с ишемизацией почек во время пережатия аорты и

почечных сосудов, реперфузионными изменениями со стороны почек в ответ на пуск кровотока и устранения имеющегося гемодинамически значимого стеноза, , а так же нельзя исключить дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты, участвующих в метаболизме гомоцистеина и выход гомоцистеина из поврежденных клеток в результате хирургического лечения. В связи с возрастанием медиаторов воспаления, происходит снижение экспрессии тромбомодулина, с этим мы связываем снижение его в ранние сроки после операции. Увеличение ингибитора активатора плазминогена можно связать с воспалительным ответом организма в ответ на проведенное хирургическое вмешательство. В свою очередь высокий уровень PAI-1 быстро инактивирует t-PA.

В послеоперационном периоде, несмотря на положительную динамику со стороны артериального давления на фоне устранения врожденной патологии, у этой группы пациентов сохраняется дисфункция эндотелия проявляющаяся нарушением эндотелий независимой и зависимой вазодилатации.

Обобщая анализ лабораторных данных, можно отметить наличие у пациентов с вазоренальной гипертензией изменений свидетельствующих о дисфункции эндотелия (нарушении баланса между антикоагулянтными и прокоагулянтными факторами, в сторону снижения первых и увеличения последних). В условиях низкой секреции t-PA и высокой продукции PAI-1 снижается фибринолитическая активность и повышается риск тромботических осложнений.

ВЫВОДЫ:

1. Вазоренальная гипертензия сопровождается стойким нарушением функционального состояния эндотелия у пациентов с врожденной патологией аорты и ее ветвей, что проявляется нарушением сосудодвигательной, антикоагулянтной функции эндотелия, дисбалансом между антикоагулянтными и прокоагулянтными факторами, изменениями тромбогенного потенциала сосудистой стенки.
2. Выявлена прямая зависимость между степенью тяжести течения артериальной гипертензии и выраженностью дисфункции эндотелиального слоя у больных с вазоренальной гипертензией.
3. В группе взрослых пациентов, в сравнении с детьми и подростками, наблюдаются более выраженные изменения функционального состояния эндотелия, что сопровождается снижением уровня тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, повышением гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда.
4. Нормализация кровотока по почечным артериям в послеоперационном периоде приводит к положительным изменениям функции эндотелиального слоя. Однако, несмотря на удовлетворительный гипотензивный эффект операции в общей группе больных у 26,6% детей и 69% взрослых сохраняется дисфункция эндотелия проявляющаяся нарушением эндотелий независимой и зависимой вазодилатации.
5. Снижение артериального давления без коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с вазоренальной гипертензией врожденного генеза не может считаться успешно решенной клинической задачей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Пациентам с вазоренальной гипертензией необходимо проводить оценку состояния эндотелия:
 - а) в дооперационном периоде – для оценки исходного состояния функции эндотелия и прогнозирования интра- и ранних послеоперационных осложнений.
 - б) в раннем послеоперационном периоде (перед выпиской из стационара) - для подбора адекватной медикаментозной терапии с акцентом на улучшение функции эндотелия.
 - в) в отдаленном послеоперационном периоде – для контроля динамики состояния функции эндотелия и своевременной коррекции нарушений с целью профилактики осложнений артериальной гипертензии.
2. Для оценки состояния функции эндотелия необходимо использовать комплекс диагностических процедур: инструментальные (с оценкой эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации) и лабораторные методы обследования (гомоцистеин, тромбомодулин, фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена и ингибитор тканевого активатора плазминогена).
3. Пациенты с ВРГ должны оцениваться на биохимические факторы риска повреждения эндотелия (гомоцистеин), маркеры и степень повреждения эндотелия, а так же факторы риска тромботических осложнений (тромбомодулин, ингибитор активатора плазминогена, тканевой активатор плазминогена, фактор фон Виллебранда).
4. Пациенты с вазоренальной гипертензией нуждаются в своевременной анатомической коррекции порока для

нормализации и /или снижения артериального давления, повышение которого является причинным фактором повреждения эндотелия, его функции и усугубляющего риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Сивохина, Н.Ю. Современный взгляд на проблему дисфункции артериального эндотелия / Н.Ю. Сивохина // Клиническая физиология кровообращения – 2009. - №2. – Стр. 19-23
2. Аракелян, В.С. К вопросу о хирургическом лечении фибромышечной дисплазии аорты / В.С. Аракелян, Н.Р. Гамзаев, Н.Ю. Сивохина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».-2010.-Т11.-№1.-Стр15-19.
3. Сивохина, Н.Ю. Эндотелиальная дисфункция в генезе резидуальной и рецидивной артериальной гипертензии у пациентов оперированных по поводу коарктации аорты / Н.Ю. Сивохина, Д.Ш. Самуилова, В.С. Аракелян / Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2007.-Т8.-№6.-С. 115.
4. Сивохина, Н.Ю. Предиорторы почечной недостаточности у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами почечных артерий / Н.Ю. Сивохина, Д.Ш. Самуилова, В.С. Аракелян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2008. - Т9. - №5. – С. 19.
5. Amyneva, N. The coagulation of endothelial dysfunction in hypertensive patients / N. Amyneva, M. Salzeva, N. Sivohina. // Материалы национального конгресса «Hypertension from Korotkov to presens days» С. Петербург 15-17 сентября 2005.- С.2.
6. Нисневич, Д.Д. Неинвазивная диагностика степени коарктации

аорты / Д.Д.Нисневич, О.А. Демидова, Н.Ю. Сивохина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2009. - Т10. - №3. – С. 87

7. Сивохина, Н.Ю. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с врожденными формами вазоренальной гипертензии / Н.Ю. Сивохина, Д.Ш. Самуилова, В.С. Аракелян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2008. - Т9. - № 6. - С. 106.

8. Сивохина, Н.Ю. Лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов оперированных по поводу вазоренальной гипертензии врожденного генеза / Н.Ю. Сивохина, Д.Ш. Самуилова, В.С. Аракелян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2009. - Т 10. - №6. – С 261.

9. Сивохина, Н.Ю. Лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов оперированных по поводу вазоренальной гипертензии врожденного генеза / Н.Ю. Сивохина, В.С. Аракелян, М.В. Апполонова // Клиническая физиология кровообращения – 2010. - №2. – Стр10-14.

10. Сивохина, Н.Ю. Лучевые методы оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов оперированных по поводу вазоренальной гипертензии врожденного генеза / Н.Ю. Сивохина, Н.О. Сокольская В.С. Аракелян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2009. – Т10. - №6. - С.130.